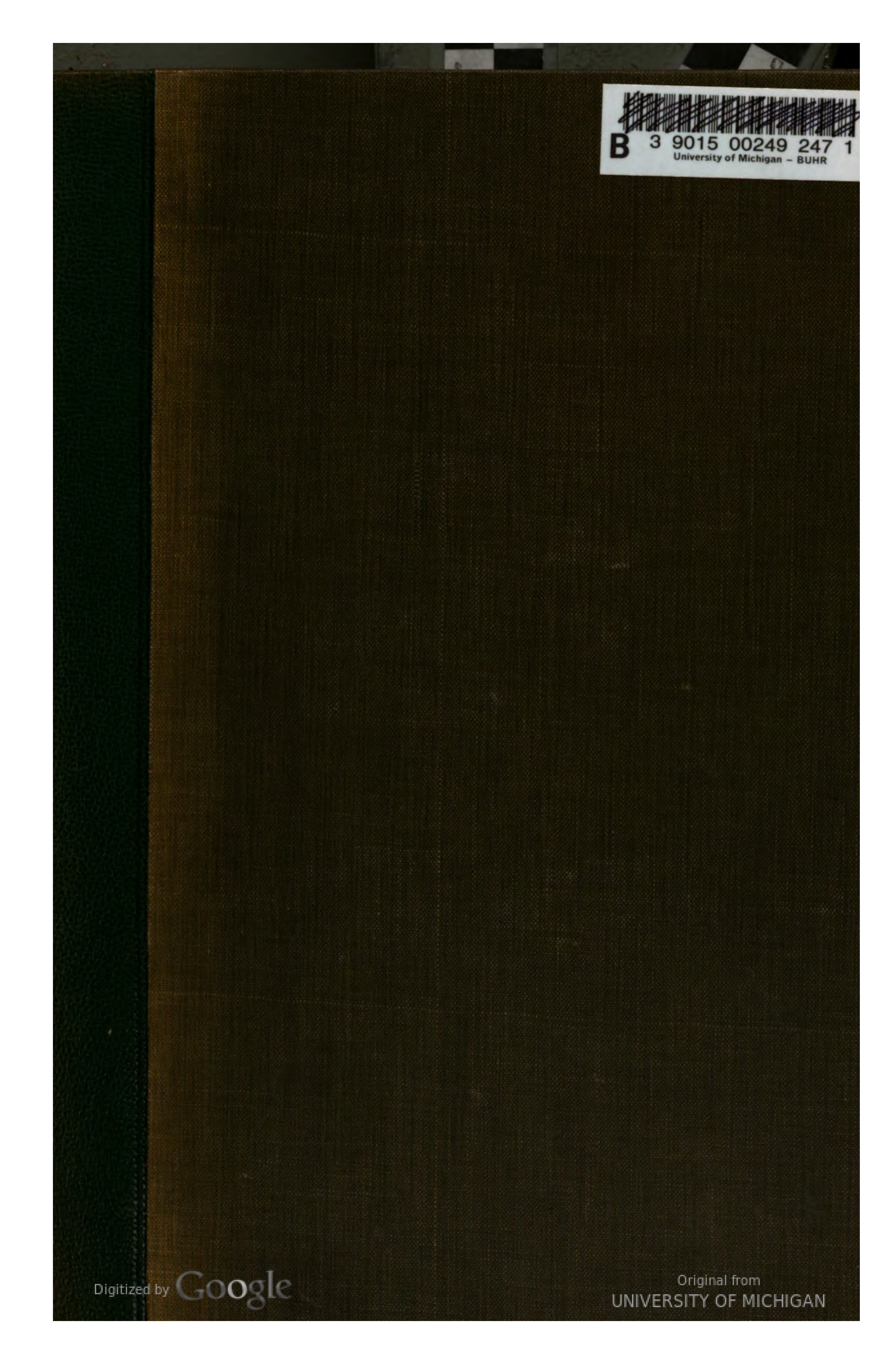

B 3 9015 00249 247 1
University of Michigan – BUHR


Digitized by Google

ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

ACHTER BAND.

MIT 13 TAFELN, 8 ABBILDUNGEN UND 8 CURVEN IM TEXT.

BERLIN 1911.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.

I.

Aus der II. medicinischen Universitätsklinik zu Berlin.

Ueber Typhus-Heilserum.

Von

Dr. **A. L. Garbat**-New York und Privatdocent Dr. **F. Meyer**-Berlin.

(Hierzu Tafel I.)

Als Behring seine klassischen Studien über das Diphtherieheilserum vollendet hatte, glaubte man, der Zeitpunkt wäre gekommen, in gleicher Weise therapeutische und prophylaktische Sera für alle anderen Infectionskrankheiten zu gewinnen. Seit jener Zeit wurde auch dem Typhus die gebührende Aufmerksamkeit gezollt. Man stellte Immunsera nach ähnlichen Principien her, welche jedoch nur geringe therapeutische Resultate lieferten. Eine eingehende Würdigung der diesbezüglichen Literatur würde zu weit führen. Es sollen daher an dieser Stelle nur einige Berichte über diesen wichtigen Gegenstand angeführt werden.

Wie durch Pfeiffer und seine Schule gezeigt wurde, gehört der Typhus- ebenso wie der Cholerabacillus zu einer Klasse von Krankheitserregern, deren Gifte nicht in die umgebende Cultur abgegeben, sondern innerhalb des Bacillenleibes zurückgehalten werden. Sie werden daher Endotoxine genannt.

Die ersten Sera wurden durch Immunisirung von Thieren mit todten oder lebenden Bakterienleibern hergestellt, so dass Sera producirt wurden, welche auflösende Antikörper gegen diese Bakterien enthielten. Dies war, wie sich bald in der Praxis herausstellte, nicht nur kein Vortheil, sondern geradezu eine Gefahr. Denn wenn ein derartiges Serum einem inficirten Thier einverleibt wird, so findet eine Bindung der bakteriolytischen Antikörper an die Bakterien und damit ihre Auflösung statt. Die Giftstoffe der Bakterienleiber haben dann Gelegenheit, ihre Toxinwirkung zu entfalten. Es finden sich in der Literatur Berichte über ähnliche Verhältnisse beim Menschen [Drigalski (1)]. Diese Art der Immunisirung wurde daher aufgegeben und andere Methoden vorgeschlagen. Durch Extraction und Maceration der Bakterien gelingt es, bacillenfreie Endotoxinlösungen zu gewinnen, welche zur Immunisirung verwendet werden. Hier sind unter Anderen zu erwähnen M. Hahn (2), Mac Fadyen (3), Besredka (4), Kraus und Stenitzer (5), und Meyer und Bergell (6). Neuerdings hat Lüdke (7) nach der Methode von Gottstein und Matthes die Giftstoffe durch Fermentverdauung freizumachen versucht, um die Ver-

hältnisse des Organismus nachzuahmen. Er giebt an, dass es drei verschiedene Wege gäbe, die Giftstoffe aus den Bakterien zu erhalten:

1. Filtration der Bakterien,
2. Chemische Behandlung der Bakterien,
3. Physikalische Methoden.

Im Folgenden soll nun unsere Methode der Endotoxindarstellung besprochen werden, die von den oben angeführten Arten principiell abweicht. Sie ist die erste Methode, die auf biologischer Grundlage beruht und die Arbeit des Organismus nachzubilden versucht. Wir erreichen dies durch Injection der mit ihren specifischen Antikörpern vorher gesättigten Bakterien. Das gleiche Princip war auch schon im Jahre 1902 von Besredka angewendet worden, doch arbeitete letzterer mit Typhusvaccinen lediglich, um active Immunität zu erzielen. Diese trat schneller und mit geringeren Reactionserscheinungen ein, war jedoch von kürzerer Dauer, als die mittels gewöhnlicher Vaccine hervorgerufene Immunität.

Neben unserem neuen Verfahren immunisirten wir zur gleichen Zeit andere Thiere nach dem alten Princip, um eventuelle Vortheile oder Unterschiede festzustellen. Als Versuchsthiere gebrauchten wir Kaninchen.

Zur Erläuterung unserer Methode diene die Beschreibung eines unserer Versuche. Um gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, wurden zwei Kaninchen, die gleich kräftig waren (ungefähr 3 kg schwer), einige Tage beobachtet und dann nach verschiedenen Verfahren zur gleichen Zeit injicirt. Eines dieser Thiere wird in der gewohnten Weise mit abgetödteten Typhusbacillen immunisirt.

Virulente Typhusbacillen werden auf einem Agarnährboden (Kolle'sche Schalen) 24 Stunden bei 37° gezüchtet, der so gewonnene Bakterienrasen abgewaschen und in physiologischer Kochsalzlösung suspendirt. Sodann wird an zwei aufeinanderfolgenden Tagen die Bakterienaufschwemmung zwei Stunden lang zur Abtödtung auf 60° erwärmt, das Ganze zu gleichen Theilen in zwei Reagenzgläser vertheilt und auf Eis gehalten. Der Inhalt des ersten Glases ist fertig zur Injection. Diese Methode der Immunisirung ist seit langem bekannt. Zu dem Inhalt des zweiten Glases fügten wir ein nach der ersten Methode gewonnenes Typhusimmunserum im Ueberschuss. In einigen unserer Experimente verwandten wir ein Serum, das uns freundlichst von Prof. Kraus (Wien) zur Verfügung gestellt wurde. Die Bacillenemulsion vermischt mit Immunserum bleibt unter Toluol 24 Stunden im Brutschrank stehen. Diese Bindung der specifischen Amboceptoren an die Bakterienleiber nennen wir Sensibilisirung. Um völlig gleiche Bedingungen zu schaffen, halten wir auch die einfache, unvermischte, zur Injection bereite Bacillensuspension 24 Stunden unter Toluol im Incubator. Nach dieser Zeit zeigt die zweite Röhre, welche Bacillen + Immunserum enthält, die Bakterien am Boden agglutinirt. Das Immunserum wird abgegossen; die Bakterien werden mit steriler physiologischer Kochsalzlösung mehrmals centrifugirt und gewaschen, um sicher zu sein, dass jede Spur von Immunserum entfernt ist. Die sensibilisirten sowie agglutinirten Bacillen werden in der gleichen



Menge physiologischer Kochsalzlösung suspendirt und sind nun zur Injection verwendbar.

Die Einverleibung der Bakterien bei beiden Thieren erfolgt gleichzeitig und intravenös. Die Temperaturen wurden während des ganzen Injectionstages zweistündlich gemessen. — Zur Unterscheidung bezeichnen wir die nach dem alten Verfahren (Bacillen allein) immunisirten Kaninchen als U-Thiere, während wir die mit sensibilisirten Bacillen behandelten Kaninchen S-Thiere nennen. Die Reaction dieser beiden Thiere nach der Injection zeigt sowohl in der Temperaturcurve wie im Allgemeinbefinden folgende charakteristischen Unterschiede:

I. Temperatur.

Die Temperatur der S-Kaninchen beginnt ungefähr eine Stunde nach der Injection zu steigen und erhebt sich sehr schnell um 2—3 Grad über die frühere Normaltemperatur. Die Maximalhöhe wird in etwa 4—6 Stunden erreicht. Sie fällt dann sehr schnell, so dass sie nach 2—4 Stunden wieder zur Norm zurückkehrt. Nur sehr selten giebt es einen secundären, kurzdauernden Anstieg.

Die Temperatur der U-Kaninchen steigt langsam, erreicht jedoch nicht die gleichen Höhenwerthe wie die der anderen Thiere; sie wird aber erst nach 24—36 Stunden wieder normal (Curve 1).

Dieser Unterschied in der Temperatur wird regelmässig beobachtet, und zwar sowohl nach der ersten wie nach allen folgenden Injectionen. Er wird möglicher Weise durch die schnelle Lösung der sensibilisirten Bacillen und die so freigewordenen Endotoxine hervorgerufen. Der Abbau der unsensibilisirten Bakterien im Organismus geht langsamer vor sich.

II. Das Allgemeinbefinden der Thiere.

Auf der Höhe des Fiebers ist das S-Kaninchen viel lebhafter und munterer, als das U-Thier. Dieses ist schwer krank, sitzt still und hat oft Diarrhoe. Dieser Zustand dauert ungefähr 36 Stunden, während das S-Kaninchen nach 8—10 Stunden wieder völlig wohl ist.

Wir immunisirten die Kaninchen durch 8täglich wiederholte Injectionen und verdoppelten bei jeder folgenden Injection die Menge des Antigens. Nach der dritten Einspritzung starben die U-Kaninchen fast ausnahmslos. Die Temperatur sinkt bei ihnen weit unter die Norm, starke Diarrhoen dauern bis zum Tode. Bei der Section findet man nur eine starke Entzündung des Dünndarmes. Dieses Resultat deckt sich mit den von Kraus und Stenitzer gewonnenen Ansichten über Bakterienanaphylaxie. Die S-Kaninchen dagegen ertrugen die dritte Injection viel besser, so dass es den Anschein hat, als ob wir durch die Sensibilisirung in hohem Maasse die Gefahr der Anaphylaxie verringerten.

Von 7 U-Thieren † 6. Von 7 S-Thieren † 2 (Curve 2).

Interessant sind die Resultate bei der Verwendung mehrfach tödtlicher Giftdosen: Obgleich die Menge des injicirten Antigens bei beiden Thieren gleich war, starb das U-Kaninchen, das sensibilisirte blieb gesund und kräftig genug, um eine folgende Immunisirung zu ertragen. Dies widerlegt die Annahme, dass das Endotoxin der einzige toxische Bestand-



theil des Typhusbacillus ist. Sonst wäre das Factum, dass die U-Bacillen in einer Dosis tödtlich wirken, in welcher die S-Bacillen und ihre Endotoxine das Wohlbefinden der Thiere kaum stören, nicht zu erklären. Wir werden später auf die Deutung dieses Punktes zurückkommen (Curve 3).

In welcher Weise unterscheiden sich nun die nach dieser oben geschilderten Methode gewonnenen Sera? Zwei Prüfungsarten, um eventuelle Unterschiede festzustellen, kommen in Betracht, erstens die Prüfung im Reagenzglas und zweitens der Thierversuch.

1. Die Prüfung im Reagenzglase durch Agglutination, Präcipitation und Complementablenkung (Tabelle I).

Die Betrachtung dieser Curven, um nur einige Beispiele zu geben, zeigt, dass 6 Tage nach der ersten Injection das Serum des U-Kaninchens einen hohen Agglutinationstiter hat, während dasjenige des S-Thieres nur einen nicht wesentlich erhöhten Titer von 1 : 10 oder 1 : 20 besitzt. Die Höhe des Titers schwankt bei den U-Kaninchen je nach dem Thiere und der verwendeten Cultur. Nach der ersten Injection beträgt er in der Mehrzahl der Fälle 1 : 100 oder 1 : 200. Zuweilen aber steigt er bis 1 : 500, wie aus Serum U 36 ersichtlich ist. Die Agglutinationsprobe wird nach Pfeiffer angestellt, indem je 1 ccm frisches, actives Serum in verschiedener Verdünnung mit 1 Oese einer 24 stündigen Typhusagarcultur verrieben wird. Die Reagenzgläschen werden nach einem 2 stündigen Aufenthalt im Incubator makroskopisch auf Agglutination untersucht. Diese Methode bewährte sich in allen Fällen. Die Untersuchung beider Sera auf Complementablenkung zeigte ähnliche Verhältnisse. Das durch Injection sensibilisirter Bakterien producirte Serum hat einen sehr niedrigen Titer (1 : 10 oder 1 : 20), während durch Einspritzung von nicht sensibilisirten Bakterien gewonnenes Serum einen hohen complementbindenden Titer besitzt. Dieser ist wie bei der Agglutination variabel und abhängig von dem Thiere, der Virulenz der Cultur und hauptsächlich von dem verwendeten Bacillenextract.

Es braucht nicht erwähnt zu werden, dass beide Sera stets gleichzeitig mit demselben Extract geprüft wurden. Diesen Extract gewinnen wir nach der Leuchs'schen Modification (8) der Wassermann-Citron'schen Methode und machten die Complementablenkung in der üblichen Weise.

Untersuchen wir die Sera ungefähr 6 Tage nach der zweiten Injection von sensibilisirten resp. nicht sensibilisirten Bakterien, so finden wir den gleichen Zustand wie nach der ersten Injection. Der Agglutinationstiter und der Complementablenkungstiter des S-Serum bleibt auf der gleichen Höhe, während Agglutinations- und Complementablenkungstiter des nicht sensibilisirten Serums deutlich erhöht sind. Diese Zustand schwankt bei den verschiedenen Thieren. Es ist unmöglich, genaue Vergleiche zwischen den agglutinirenden und complementbindenden Eigenschaften eines Serums anzustellen, da zu viele verschiedene Factoren in Betracht kommen, um derartige Vergleiche zu gestatten. Gewöhnlich ist der complementbindende Titer grösser als der agglutinirende, oft sind sie gleich, aber manchmal ist ersterer sogar kleiner als der Agglutinationstiter. Stets jedoch ist eine gewisse Proportionalität zu beobachten.

Tabelle I.

	Serum 10 Sensibil.		Serum 11 Unsensibil.			Serum 15 Sensibil.		Serum 16 Unsensibil.	
	Agglut.	Complement-Bindung	Agglut.	Complement-Bindung		Agglut.	Complement-Bindung	Agglut.	Complement-Bindung
5 Tage nach erster Einspritzung von 1 Cultur					5 Tage nach erster Einspritzung von $^1/_2$ Cultur				
0,1	+	Hemmung	+	Hemmung	0,1	±	Hemmung	+	Hemmung
0,05	+	„	+	„	0,05	—	Hämolyse	+	„
0,02	—	Hämolyse	+	„	0,02	—	„	+	„
0,01	—	„	+	„	0,01	—	„	+	„
0,005	—	„	+	„	0,005	—	„	—	Hämolyse
0,002	—	„	—	Hämolyse	0,002	—	„	—	„
0,001	—	„	—	„	0,001	—	„	—	„
7 Tage nach zweiter Einspritzung von 3 Culturen					7 Tage nach zweiter Einspritzung				
0,1	+	Hemmung	+	Hemmung	0,1	+	Hemmung	+	Hemmung
0,05	+	„	+	„	0,05	—	Hämolyse	+	„
0,02	—	Hämolyse	+	„	0,02	—	„	+	„
0,01	—	„	+	„	0,01	—	„	+	„
0,005	—	„	+	„	0,005	—	„	+	„
0,002	—	„	—	„	0,0025	—	„	+	„
0,001	—	„	—	„	0,002	—	„	—	Hämolyse
0,00075	—	„	—	„	0,001	—	„	—	„
0,0005	—	„	—	Hämolyse	0,0005	—	„	—	„
0,0002	—	„	—	„	0,0002	—	„	—	„

Tabelle II.

	35 Sensib.		36 Unsensib.		Sensib.		Unsensib.		Sensib.		Unsensib.	
	Agglut.	Comple-ment	Agglut.	Comple-ment	Agglut.	Comple ment	Agglut.	Comple-ment	Agglut.	Comple-ment	Agglut.	Comple-ment
6 Tage nach erster Einspritzung $^1/_2$ Cultur					6 Tage nach zweiter Einspritz.				6 Tage nach dritter Einspritz.			
1—20	+	Hemmung	+	Hemmung	+	Hemmung	+	Hemmung	+	Hemmung	+	Hemmung
1—50	—	Hämolyse	+	„	—	Incompl. Hemmung	+	„	+	„	+	„
1—100	—	„	+	„	—	Hämolyse	+	„	+	„	+	„
1—200	—	„	+	„	—	„	+	„	+	„	+	„
1—500			+	„	—	„	+	„	—	Incompl. Hemmung	+	„
1—600			—	„			+	„	—	Hämolyse	+	„
1—800			—	„			—	„	—	„	+	„
1—1000			—	Hämolyse			—	„	—	„	+	„
1—2000			—	„			—	„			+	„
1—3000							—	Hämolyse			+	Hämolyse
1—5000								„			+	„
1—6000								„			+	„
1—10000											—	„

Um zu beweisen, dass in den obigen Fällen das Fehlen von Agglutination resp. Complementablenkung nach Injection der sensibilisirten Bakterien auf die Abwesenheit von Agglutininen resp. Amboceptoren zurückzuführen sei und nicht durch die Bildung von Antiagglutininen bedingt war, mischten wir gleiche Theile von S- und U-Serum, liessen die Mischung 4 Stunden im Brutschrank stehen und prüften dann die Agglu-

tination. Dabei fanden wir, dass die agglutinirende Kraft des U-Serums nicht vernichtet oder verringert worden war.

U-Serum	U-Serum + S-Serum (zu gleichen Theilen)
1 : 100 +	1 : 100 +
1 : 500 +	1 : 200 +
1 : 600 —	1 : 300 ±
	1 : 500 —

Nach weiteren Injectionen blieben im Grossen und Ganzen die gleichen Unterschiede bestehen. Wir fanden jedoch, dass nach der dritten und folgenden Injection das S-Serum einen verhältnissmässig schwachen Agglutinations- und Complementablenkungstiter zeigt. Wir werden diesen Punkt späterhin ausführlicher erörtern. Daher wollen wir nur das Serum der ersten und zweiten Injection berücksichtigen, welches, wie wir gesehen haben, keine Antikörper von agglutinirenden oder complementbindenden Eigenschaften hat.

Werden überhaupt irgendwelche Antikörper nach Injection der sensibilisirten Bakterien producirt? Nach den bestehenden Theorien sollte unsere Antwort verneinend ausfallen, da das Antigen (Typhusbacillus) mit seinem Antikörper gesättigt in den Organismus gelangt. Es sollte daher neue Antikörperbildung nicht anregen. Im uns vorliegenden Falle (und bei ähnlichen Bacillen) war anzunehmen, dass der sensibilisirte Bacillus im Organismus aufgelöst wird und sein Endotoxin abgiebt. Obgleich vielfach angenommen wird, dass dieses Endotoxin, im Gegensatz zum echten Toxin, nicht als Antigen wirken kann und daher kein Antiendotoxin hervorruft, so hofften wir durch diese Methode der Befreiung des reinen Endotoxins das Gegentheil zu zeigen. Wenn wir den oben wiedergegebenen Curven folgen, d. h. Agglutination und Complementfixation betrachten, so scheint es, als ob unsere Annahme falsch wäre. Wenn wir aber anstatt im Reagenzglas das Serum im Thierversuch prüfen, so lassen sich mit Sicherheit schützende und heilende Antikörper nachweisen.

2. Die Prüfung im Thierversuch.

Als Versuchsthiere dienten Mäuse und Meerschweinchen[1]).

Tabelle III.

Serum S 10. Nach erster Einspritzung.

	Intrap. Typhuscultur-Bouillon		Resultat
		2 Stunden später intraperit.	
Exp. 1.	0,1	0,2 S-Serum	0
	0,1	0,2 normales Serum	+
	0,1	—	+
		4 Stunden später	
Exp. 2.	0,1	0,4 S-Serum	0
	0,1	0,4 normales Serum	+
	0,1	—	+

1) 0 = lebt. + = todt.



	Intrap. Typhuscultur-Bouillon		Resultat
		Nach zweiter Einspritzung.	
		4 Stunden später	
Exp. 3.	0,1	0,3 S-Serum	0
	0,1	0,3 normales Serum	+
	0,1	—	+
		Serum S 15. Nach erster Einspritzung.	
Exp. 4.	0,1	und 2 Std. später 0,4 S-Serum	0
	0,1	0,4 normales Serum	+
	0,1	—	+
		Serum S 35. Nach zweiter Einspritzung.	
Exp. 5.	0,1	und danach 0,3 S-Serum	0
	0,1	„ „ 0,3 normales Serum	+

Diese Beispiele einiger unserer Versuche zeigen, dass unser S-Serum curative Antikörper enthält. Wir untersuchten ferner, welches unserer beiden Sera die erwähnten Heilstoffe in stärkerem Maasse besitze. Die Resultate sind aus Tabelle IV ersichtlich: Wir fanden, dass das S-Serum

Tabelle IV.

		Typhusbouillon		Resultat	
			Nach 4 Stunden		
Exp. 6.		0,1	0,4 S-Serum	0	Serum S 10.
		0,1	0,2 „	0	Serum U 11.
		0,1	0,4 U-Serum	+	Nach erster Einspritzung.
		0,1	0,2 „	+	
	Controle	0,1	0,4 normales Serum	+	
		0,1	—	+	
			Nach 2 Stunden		
Exp. 7.		0,1	0,4 S-Serum	0	Serum S 15.
		0,1	0,2 „	+	Serum U 16.
		0,1	0,4 U-Serum	+	Nach zweiter Einspritzung.
		0,1	0,2 „	+	
	Controle	0,1	—	+	
			Nach 4 Stunden		
Exp. 8.		0,1	0,5 S-Serum	0	Serum S 35.
		0,1	0,3 „	0	Serum U 36.
		0,1	0,2 „	+	Nach zweiter Einspritzung.
		0,1	0,5 U-Serum	+	
		0,1	0,3 „	+	
		0,1	0,2 „	+	
	Controle	0,1	—	+	
		0,1	0,5 normales Serum	+	
			Nach 4 Stunden		
Exp. 9.		0,1	0,3 S-Serum	0	Serum S 15.
		0,1	0,4 „	0	Serum U 16.
		0,1	0,5 „	+?	Nach zweiter Einspritzung.
		0,1	0,6 „	0	
		0,1	0,7 „	0	
		0,1	0,3 U-Serum	+	
		0,1	0,4 „	+	
		0,1	0,5 „	+	
		0,1	0,6 „	0	
		0,1	0,7 „	0	
	Controle	0,1	—	+	
		0,1	0,7 normales Serum	+	



mehr als das U-Serum im Stande ist, den Tod inficirter Mäuse zu verhindern und ferner, dass häufig die mit dem U-Serum behandelten Mäuse noch vor den Controlthieren starben. Dieses Ergebniss lässt sich durch Annahme einer stärkeren Bakteriolyse hinlänglich erklären.

Aus unseren Versuchen können wir schliessen, dass das gewonnene Serum ausgesprochen curative Eigenschaften besitzt. Die Heilung durch dieses Serum wird von charakteristischen cellulären Processen begleitet. Das peritoneale Exsudat der geheilten Mäuse ist vermehrt und enthält reichlich polynucleäre Leukocyten. In vielen von diesen liegen Typhusbacillen, in anderen finden sich nur Vacuolen. Untersucht man das Exsudat in einem späteren Stadium, so findet man vorwiegend Makrophagen, in denen zwei oder drei polynucleäre Zellen liegen, welche gelegentlich noch Bacillen enthalten. Letztere verschwinden am Ende gänzlich. Diese Thatsachen sind bereits von Meyer und Bergell im Jahre 1907 beschrieben worden. Der Heilungsmechanismus durch S-Serum ist somit ein bakteriotroper Process mit sehr wenig ausgesprochener Bakteriolyse.

Untersuchen wir andererseits die Wirkungsweise des U-Serums, so finden wir eine starke, nachweisbare Bakteriolyse. Dies wurde uns weiterhin bestätigt durch die Anstellung des Pfeiffer'schen Versuches in der Bauchhöhle des Meerschweinchens. Interessant war hier das Phänomen, dass 2 Stunden nach der Injection von Bacillen + S-Serum das peritoneale Exsudat augenscheinlich durch positive Chemotaxis mit polynucleären Leukocyten angefüllt war. Beim Vergleich beider Sera auf ihre bakteriotropische Kraft nach Neufeld's Reagenzglasmethode erwies sich das S-Serum als bedeutend wirksamer.

Auf Grund dieser unserer Versuche lässt sich folgende Theorie über den Giftaufbau des Typhusbacillus aufstellen: Der Typhusbacillus besteht aus zwei verschiedenen Theilen: 1. einem inneren Kern und 2. einer äusseren Hülle. Beide Theile sind an und für sich fähig, die Bildung ihrer specifischen, untereinander verschiedenen Antikörper anzuregen. Der innere Kern producirt nach kurzer Immunisirung ein Serum, welches nicht agglutinirt und nicht complementbindet, jedoch bakteriotropirt und heilkräftig ist. Die äussere Hülle ruft bei der Immunisirung stark agglutinirende, complementbindende und bakteriolytische Immunkörper hervor. In diesem Falle beginnen nach lange fortgesetzter Immunisirung sich einige Antikörper gegen das Endotoxin zu bilden, weil die Hülle der Bakterien allmählich durch die neugebildeten bakteriolytischen Antikörper gelöst und Endotoxin freigemacht wird, um dann als Antigen zu wirken.

Jeder Theil hat toxische Eigenschaften. Der innere Theil des Bakteriums ist nicht, wie meistens angenommen wird, das einzige Gift des Bacillus, vielmehr besitzt der äussere Theil die gleiche, wenn nicht die grössere Toxicität. Dies folgt aus dem erwähnten Versuch, in welchem wir sahen, dass Thiere, welche unsensibilisirte Bakterien erhalten hatten, starben, während die gleiche Zahl sensibilisirter Bakterien anstandslos ertragen wurde. Wir wiederholten diesen Versuch mit Meerschweinchen und erhielten das gleiche Resultat: Zwei Meerschweinchen erhielten je eine



doppelte letale Dosis abgetödteter Typhusbacillen intraperitoneal. Zwei andere Meerschweinchen wurden zur gleichen Zeit mit derselben Dosis sensibilisirter Bacillen injicirt. Beide mit nichtsensibilisirten Bakterien behandelten Meerschweinchen starben innerhalb 10 Stunden unter deutlichen Vergiftungserscheinungen. Zwei Stunden nach der Injection war ihre Temperatur derartig gefallen, dass die Skala des Thermometers zur Messung nicht mehr ausreichte. Die mit sensibilisirten Bakterien injicirten Meerschweinchen blieben mit geringer Temperatursteigung am Leben. Obgleich wir in diesem Fall annehmen müssen, dass alles Endotoxin freigeworden war, so reichte dessen toxische Wirkung doch nicht hin, um den Tod der Thiere herbeizuführen. Die Untersuchung der Peritonealflüssigkeit der mit unsensibilisirten Bakterien injicirten Meerschweinchen ergab eine grosse Anzahl körnig zerfallener Bacillen. Leukocyten fanden sich nur spärlich. Die Peritonealflüssigkeit der mit sensibilisirten Bakterien injicirten Meerschweinchen zeigte nach 2 Stunden keine intacten Bakterien mehr: alle waren körnig zerfallen, die Flüssigkeit voll von Leukocyten, welche grösstentheils Körnchen enthielten. Später erscheinen Makrophagen, welche die Leukocyten in sich aufnehmen, eine Folgeerscheinung positiver Chemotaxis.

Ein wirksames Typhusheilserum muss demnach Antikörper gegen beide Bestandtheile des Bacillus enthalten, sowohl gegen die Gifte der Hülle wie gegen die des Kerns. Diese müssen bakteriotrope und bakteriolytische Eigenschaften besitzen. Beide müssen quantitativ einander entsprechen. Die früheren Sera stellten in dieser Beziehung ein Extrem dar, indem sie entweder ausschliesslich bakteriolytisch oder rein antiendotoxisch wirkten.

Sind unsere Voraussetzungen richtig, so müssen die durch Mischung der beiden verschiedenartigen Sera gewonnenen Mischsera bessere Resultate im Heilversuch zu liefern im Stande sein, als jeder ihrer beiden Bestandtheile allein. Thatsächlich zeigte sich, dass diese Serummischung Mäuse vor dem Tode zu schützen vermochte, welche weder durch das S-Serum noch durch das U-Serum zu retten waren (Tabelle V). Dieser Versuch gelang am besten bei Verwendung sehr virulenter Culturen. Durch verschiedene Modificationen der Mengenverhältnisse ergab sich, dass eine Mischung zu gleichen Theilen (1 : 1) sich am besten bewährte. Diese guten Heilresultate mit gemischten Seris lassen sich so erklären, dass die bakteriolytischen Amboceptoren zuerst auf die Hülle wirken, diese löst und ihr Gift neutralisirt. Das freiwerdende Endotoxin wird sofort vom antiendotoxischen Bestandtheil unschädlich gemacht, der restirende Bacillus von den Leukocyten aufgenommen. Die grosse Gefahr einer plötzlichen Vergiftung durch das Freiwerden nicht neutralisirten Endotoxins, die bei früheren Seris immer bestand, kann auf diese Weise fast ganz ausgeschaltet werden.

Bezüglich der Dosirung der verschiedenen Sera ergab sich, dass in der Regel vom U-Serum kleinere Mengen, vom Mischserum und S-Serum grössere Dosen am besten wirkten. Um gleiche Mengen beider Arten von Antikörpern zu verwenden, ist es manchmal nothwendig, von dem U-Serum geringere Quanten als vom S-Serum zu nehmen. Diese Vor-



Tabelle V.

	Typhuscultur	Serum nach 2 Stunden	Resultat	
Exp. 10.	0,1	0,6 S	+	Serum S 15.
	0,1	0,3 S	+	Serum U 16.
	0,1	0,1 S	+	
	0,1	0,6 U	+	
	0,1	0,3 U	+	
	0,1	0,1 U	+	
	0,1	0,3 S + 0,3 U	0	
	0,1	0,15 S + 0,15 U	+	
	0,1	0,05 S + 0,05 U	+	
	0,1	0,4 S + 0,2 U	+	
	0,1	0,2 S + 0,4 U	+	
	0,1	0,2 S + 0,1 U	+	
	0,1	0,1 S + 0,2 U	+	
Controle	0,1	—	+	
Exp. 11.	0,1	0,5 S	0	Serum S 35.
	0,1	0,3 S	0	Serum U 36.
	0,1	0,2 S	+	
	0,1	0,5 U	+	
	0,1	0,3 U	+	
	0,1	0,2 U	+	
	0,1	0,25 S + 0,25 U	0	
	0,1	0,15 S + 0,15 U	0	
	0,1	0,1 S + 0,1 U	0	
Controle	0,1	—	+	
Exp. 12.	0,1	0,6	+	Serum S 10.
	0,1	0,3	+	Serum U 11.
	0,1	0,6	+	
	0,1	0,3	+	
	0,1	0,3 S + 0,3 U	0	
	0,1	0,15 S + 0,15 U	+	

Tabelle VI.

	Sehr virul. Typhuscultur	Nach 2 Stunden	Resultat		
Exp. 13.	0,1	0,6 S-Serum	+	0,4 S	+
	0,1	0,3 „	+	0,4 U	+
	0,1	0,1 „	+	0,4 S + 0,1 U	0
	0,1	0,05 „	+	0,4 U + 0,1 S	+
	0,1	0,6 U-Serum	+		
	0,1	0,3 „	+		
	0,1	0,1 „	+		
	0,1	0,05 „	+		
	0,1	0,3 S + 0,3 U	+		
	0,1	0,15 S + 0,15 U	+		
	0,1	0,05 S + 0,05 U	0		
Controle	0,1	—	+		

	Meerschweinchen	Nach 2 Stunden	Resultat
Exp. 14.	1 ccm abgetödteter Typhuscultur	2 ccm S-Serum	+
	1 „ „ „	1 „ „	+
	1 „ „ „	2 „ U-Serum	+
	1 „ „ „	1 „ „	+
	1 „ „ „	1 „ S- + 1 ccm U-Serum	+
	1 „ „ „	0,5 ccm S- + 0,5 ccm U-Serum	0
	1 „ „ „	—	+

schrift wird erklärt durch die Thatsache, dass viele S-Sera nach der dritten Injektion schwach bakteriolytisch und complementbindend wirken und so einen geringen Antheil zur U-Quote beitragen (Tabelle IV).

Dieses Phänomen wird gewöhnlich für sensibilisirte Bakterien und für rothe Blutkörperchen durch die Trennung des Amboceptors von seinem Antigen im injicirten Organismus erklärt. Neisser und Lubowski (9), welche die Agglutination nach Injection agglutinirter Bakterien studirten, beobachteten diese Erscheinung ebenfalls und erklären sie in der gleichen Weise. Wir legen dieser Trennung des Amboceptors von seinem Antigen weniger Wichtigkeit bei, glauben vielmehr, dass nicht alle Bakterien mit passenden Amboceptoren gesättigt sind. Um dies vollständig zu erreichen, müssen wir zur Sensibilisirung ein polyvalentes U-Serum, d. h. mehrere durch Immunisirung mit verschiedenen Typhusculturen erhaltene Sera verwenden. Durch Verwendung dreier verschiedener Sera zur Sensibilisirung gelang es, den bakteriolytischen Titer wesentlich zu vermindern, ohne ihn völlig zum Verschwinden zu bringen.

Diese Untersuchung über sensibilisirte Immunisirung ermöglicht es, einige Fragen zu beantworten, welche seit langem in der Immunitätslehre discutirt werden:

1. Wirkt Endotoxin als Antigen?

Unsere Thierversuche zeigen, dass Bakterien, deren äussere Receptoren so gut wie besetzt sind, Antikörper mit deutlicher Heilwirkung zu bilden vermögen.

2. Kann die Complementfixation als Mittel zur Standardisirung von Heilseris verwendet werden?

Nach unseren Versuchen wäre diese Frage zu verneinen. Zwar muss ein wirksames Typhusheilserum die Fähigkeit der Complementbindung besitzen, jedoch sind so viel andere Factoren zur sicheren Heilwirkung nöthig, dass der gesammte Heilwerth der Sera niemals durch die Complementfixation allein bestimmt werden kann.

3. Die Thatsache, dass durch Bindung bakteriolytischer Amboceptoren an den Bacillenleib Endotoxine frei werden, welche Antiendotoxine hervorrufen, und nur die Mischung beider Antikörper ein wirksames Heilserum darstellt, erklärt zwanglos den Heilmechanismus der menschlichen Typhuserkrankung: Während in der ersten Zeit der Erkrankung bakteriolytische Amboceptoren auftreten, welche in der zweiten Periode Endotoxinbildung hervorrufen, ist nur in der späteren Zeit der Entfieberung die genügende Mischung von Antiendotoxin und Bakteriolysin vorhanden, um die Heilung des erkrankten Individuums zu bewirken. Aus diesem Grunde ist ersichtlich, dass der bakteriolytische Amboceptor, so wichtig er ist, nicht den einzigen Träger der curativen Typhus-Immunität darstellt.

Schlussfolgerungen.

1. Der Typhusbacillus enthält zwei verschiedene Giftbestandtheile:
   a) das Gift der Bakterienhülle, welches wahrscheinlich erst im lebenden Organismus zur Wirksamkeit gelangt;
   b) den inneren Giftkern, welcher nach der Auflösung der umgebenden Hülle in Freiheit gesetzt wird.



2. Beide Theile wirken als Antigene und produciren quantitativ differente Antikörper: Während die Injection von Vollbakterien agglutinirende, complementbindende und bakteriolytische Antikörper hervorruft, resultiren aus der Endotoxininjection hauptsächlich bakteriotrope und mässig curative Sera.

3. Ein gutes Heilserum muss, um seinen Zweck zu erfüllen, Antikörper gegen beide Antigene besitzen. Dies erreicht man durch Mischung beider Serumtypen.

4. Immunisirung von Thieren mit sensibilisirten Bakterien ist ein ungefährlicheres Verfahren, als die Verwendung unsensibilisirten Materiales.

5. Die Methode der Sensibilisirung ist ein biologisches Verfahren zur Darstellung des Endotoxins in reiner Form.

Die Mischsera stellen eine neue Art specifischer Sera dar. Die theoretischen Erwägungen dieses Problems werden weiterer experimenteller Prüfung bedürfen. Die von zahlreichen Autoren angestellten Versuche, den Typhus mittels eines spezifischen Serums zu behandeln, sind bisher bekanntlich nicht sehr erfolgreich ausgefallen. In wieweit ein solches neues Typhusheilserum therapeutische Verwendung beim Menschen finden kann, können nur klinische Beobachtungen lehren.

Literatur.

1. Centralbl. f. Bakteriol. Bd. XLII.
2. Münchner med. Wochenschr. 1897.
3. Naturforscherversammlung. Cassel 1903.
4. Annales de l'Institut Pasteur. 1902 u. 1905.
5. Wiener klin. Wochenschr. 1907 u. 1908.
6. Berliner klin. Wochenschr. 1907.
7. Archiv f. klin. Med. 1910.
8. Citron's Immunitätslehre. 1910.
9. Centralbl. f. Bakteriol. Bd. XXX.



II.

Aus der II. medicinischen Universitätsklinik zu Berlin.

Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Wärmestichhyperthermie für die Antikörperbildung.

(Ein Beitrag zur Frage nach dem Nutzen oder Schaden des Fiebers.)

Von

Eduard Aronsohn und **Julius Citron.**

(Mit 1 Curve im Text.)

Die Frage über die heilsame oder schädliche Wirkung des bei Infectionen auftretenden Fiebers lässt sich z. Zt. auf Grund der bisherigen Versuche noch nicht in eindeutiger Weise entscheiden. Verschiedene Forscher haben es sich daher zur Aufgabe gesetzt, zunächst die Vorfrage zu studiren, ob das markanteste Symptom des Fiebers, die Temperaturerhöhung als solche, von Einfluss auf den Verlauf von Infectionen sein kann. Man hat zu diesem Zweck verschiedene Wege beschritten. Sowohl die Methoden, die Hyperthermie zu erzeugen, wie die Art, die Wirkung der erhöhten Temperatur zu prüfen, waren untereinander recht verschieden.

Bei den sehr complicirten, im Laufe eines infectiösen Fiebers sich abspielenden Vorgängen kann es auch weiter nicht wunderbar erscheinen, wenn die Resultate der Autoren bisher unzureichend waren und zu keinem einheitlichen Ergebniss führten.

Will man über die Bedeutung der Hyperthermie als solche Klarheit gewinnen, so können unseres Erachtens hierfür alle die Versuche, die fieberhafte Temperatursteigerungen durch parenterale Einfuhr heterologer Substanzen erzielten, keine Verwendung finden. Denn in allen diesen Fällen treten ausser der Temperaturerhöhung gleichzeitig andere biologische Reactionen auf, wie z. B. Immunitätsvorgänge, Fermentbildungen, Leukocytosen u. a. m., so dass es unmöglich ist, zu entscheiden, was der Hyperthermie und was den anderen biologischen Reactionen zuzuschreiben ist.

Es stehen uns nun noch zwei andere experimentelle Mittel zur Verfügung, Hyperthermie zu erzeugen: der Wärmestich und die Ueberhitzung. Diese beiden Methoden sind aber in ihrem Wesen nicht ganz gleichartig.



Wie bekannt, kann Temperaturerhöhung im Körper auf zweierlei Weise zu Stande kommen: Einmal durch Erhöhung der Wärmeproduction und zweitens durch Verminderung der Wärmeabgabe. Es muss sehr fraglich erscheinen, ob diese theoretische Scheidung in praxi, d. h. im infectiösen Fieber in reiner Form vorkommt. In einer grösseren Zahl von Fällen findet sich während des Fieberverlaufes zeitweise (im Beginn) eine Combination beider Mechanismen; jedenfalls präponderirt auf der Höhe des Fiebers beim infectiösen Fieber und nach dem Wärmestich die Hyperproduction von Wärme, während es sich bei der Ueberhitzung immer nur um eine durch verminderte Wärmeabgabe bewirkte Wärmestauung plus von aussen, von der Oberfläche des Körpers kommender Wärmezufuhr handelt.

Beide Verfahren sind nun von verschiedenen Autoren zum Studium dieser Frage herangezogen worden. Jedoch haben die meisten Forscher sich vorwiegend auf die dem echten Fieber weniger entsprechenden Ueberhitzungsversuche beschränkt. Ueber den Einfluss des Wärmestichs auf den Verlauf der Infection und der Immunisirung liegen nur vereinzelte Versuche vor, die manche Fragen überhaupt noch garnicht berücksichtigt haben.

Wir glaubten, diese Lücke theilweise durch neue Untersuchungen ausfüllen zu sollen, und bemühten uns, in den vorliegenden Untersuchungen die biologischen Wirkungen des Wärmestichs näher zu studiren.

Für die Beurtheilung dieser Versuche ist es nicht unwichtig, sich ins Gedächtniss zurückzurufen, dass durch die früheren Untersuchungen des einen von uns (A.), die seitdem allgemeine Bestätigung erfahren haben, festgestellt ist, dass durch den Wärmestich neben der Hyperthermie noch eine Reihe von anderen Reactionen des Organismus auftreten, wie die Steigerung der Respirations- und Pulsfrequenz und des Stoffwechsels. Aronsohn (1) hat deswegen den durch den Wärmestich hervorgerufenen Zustand direct als einfachsten Typ des Fiebers bezeichnet und ihn gegen das infectiöse Fieber als Febris simplex seu paradigmatica abgegrenzt. Wie ist nun die biologische Wirkung dieses einfachen, nur durch gesteigerte Wärmeproduction und gesteigerten Stoffwechsel agirenden Fiebers gegen eine hinzutretende Infection?

Zwei Wege boten sich zur Prüfung; wir konnten entweder so vorgehen, dass wir Thiere mit einer tödtlichen Dosis eines Bakteriums oder eines Toxins inficirten und dann, sei es vor der Infection, sei es kurz nach der Infection, den Wärmestich ausführten und nun beobachteten, ob die gestochenen Thiere im Vergleich mit ungestochenen inficirten Controlthieren länger lebten oder gleichzeitig oder früher starben, wie diese. Solche Versuche sind früher schon von Loewy und Richter ausgeführt worden. Loewy und Richter (2) beschreiben in fünf Versuchen bei Kaninchen, welche mittels des Wärmestichs in Hyperthermie versetzt waren, einen günstigen Einfluss desselben auf den Ablauf der Intoxication. Auch wir selbst haben eine grössere Anzahl derartiger Experimente bei Kaninchen gemacht, denen wir tödtliche Dosen von Diphtherietoxin, das wir Herrn Dr. Hans Aronson verdankten, injicirten: Wir erhielten zwar nicht



ganz eindeutige, aber immerhin für einen günstigen Einfluss des Fiebers sprechende Ergebnisse. Z. B. in Serie A, B und D überlebten von den sechs gestochenen Thieren 4 Kaninchen um 8 Stunden das Controlthier. Es lebten überhaupt am längsten, nämlich 53 Stunden, die 8 Kaninchen, welche allein durch die Diphtherieintoxication fieberten; dann hatten die fünf vom Wärmestich und der Diphtherieintoxication fiebernden Kaninchen eine Lebensdauer von 46 Stunden, während drei nicht fiebernde Diphtherie-Kaninchen nur 34 Stunden die Vergiftung überlebten.

In vielen Fällen bekommen die Thiere durch die Injection des Diphtherietoxins selbst eine ansehnliche Temperatursteigerung. War dieses Fieber höher, als bei den inficirten und gestochenen, so überlebten die mit höherer Temperatur die Kaninchen, bei denen die Temperatur nur wenig angestiegen war. Es zeigte sich weiter, dass bei gleichem Fieber die am Gehirn unversehrten länger lebten als die mit Hirnläsion.

1. Versuche über die Lebensdauer von Kaninchen mit Febris simplex nach Injectionen von Diphtherietoxin (D.T.).

I. Zuerst Wärmestich und nach 6—30 Stunden Injection von D.T.

Serie A. 27. 10. D1. Injection von 0,02 ccm D.T. pro Kilogramm gegen Ende der Fieberperiode. D2. Controlthier.

Es leben: D1 ca. 48 Std. (Temp. 39,6—41,0°). D2 Controlthier ca. 40 Std.

Serie B. 29. 10. Von den beiden in gleicher Weise wie in Serie A mit Wärmestich und 6 Std. später mit D.T. behandelten Kaninchen lebt eins (Höchsttemp. 41,4°) genau 48 Stunden und das andere (Höchsttemp. 40,1°) genau 47 Stunden.

Serie C. 2. 11. Von den drei in gleicher Weise wie in Serie A und B (mit Wärmestich und 9 Stunden später D.T.) behandelten Kaninchen lebt eins (Höchsttemperatur 40,6°) ca. 29 Stunden, ein anderes (Höchsttemp. 40,5°) ca. 53 Stunden und ein drittes (Höchsttemp. 41,75°) genau 44 Stunden.

Ein anderes nicht gestochenes, aber von selbst fieberndes Kaninchen überlebt die D.T.-Injection auch genau 48 Stunden.

Serie D. 27. 11. Injection von 0,03 ccm D.T. pro Kilogramm und zwar

	Höchsttemp. Grad	Steigerung Grad	Lebensdauer Stunden
bei K1 30 Std. nach dem Wärmestich	40,4	2	ca. 58
„ K2 24 „ „ „ „	40,4	1,1	genau 54
„ K3 4 „ „ „ „	40,4	1,25	fast genau 46
„ F1 ohne Wärmestich, aber Infectionsfieber	40,85	—	genau 70
„ F2 ohne Wärmestich, aber Infectionsfieber	39,8	0,6	genau 68
bei Controlthier	39,2	—	ca. 45

Serie E. 5. 12. 0,03 ccm D.T. pro Kilogramm.

K1 ohne Wärmestich; natürl. Fieber	41,1	1,9	ca. 52
K2 „ „ „ „	40,5	—	genau 44
K3 „ „ „ „	40,7	1,5	genau 43
K4 „ „ „ „	40,5	1,15	ca. 31, höchstens 34
K5 „ „ „ „	40,15	—	genau 46
W1 mit Wärmestich	40,4	0,9	genau 39
W2 „ „	41,4	2,2	ca. 31, höchstens 34



Serie F. 15. 12. 0,03 ccm D.T. pro Kilogramm.

	Höchsttemp. Grad	Steigerung Grad	Lebensdauer Stunden
K1 ohne Wärmestich: natürl. Fieber	40,9	1,15	genau 54
K2 " " " "	40,35	0,65	genau 51
K3 " " " "	40,5	1,4	ca. 42
W1 " " " "	40,0	0,95	genau 51
W2 " " " "	41,35	1,65	ca. 42

II. Zuerst Injection von D.T. und dann Wärmestich.

Serie G. 3. 11. Dα hat erst die D.T.-Injection erhalten und 22 Stunden später einen erfolgreichen Wärmestich, es lebte ca. 36 Stunden, während das Controlthier Dβ genau $25^1/_2$ Stunden gelebt hat.

III. Gleichzeitig Wärmestich und Injection von D.T.

Serie H. 27. 10. D3 Injection von 0,02 ccm D.T. lebt ca. 40 Stunden. D2 Controlthier lebt ca. 40 Stunden.

Es hat sich also als Lebensdauer von acht nicht gestochenen, aber durch die Diphtherieintoxication selbst fiebernden Kaninchen ergeben: 48, 70, 68, 44, 43, 46, 54, 51 Stunden, das ist im Durchschnitt 53 Stunden.

Dagegen beträgt die Lebensdauer von drei nicht gestochenen und nach der Diphtherieintoxication nicht — oder wenig — fiebernden Kaninchen $25^1/_2$, 40 und 45 Stunden, das ist im Durchschnitt 34 Stunden.

Die genau controlirte Lebensdauer von den fünf mit dem Wärmestich und Diphtherietoxin versehenen Kaninchen betrug: 48, 47, 44, 39, 51 Stunden, das ist im Durchschnitt 46 Stunden.

Hält man mit diesen Resultaten die Versuchsergebnisse von Loewy und Richter (l. c.) zusammen, so spricht dies dafür, dass die Fieberwärme unter gewissen Bedingungen einen günstigen Einfluss auszuüben scheint. Von einem einwandsfreien Beweis kann natürlich keine Rede sein; dazu sind die Unterschiede viel zu gering und die individuellen Schwankungen viel zu bedeutend.

Der zweite Weg der Forschung bestand darin, dass wir den Einfluss des Wärmestichs auf diejenige Reactionsproducte des Organismus studirten, welche mit mehr oder weniger Recht zu den Vertheidigungskräften des Organismus gegen die Infection gerechnet werden und die man gemeinhin als Indicatoren immunisatorischer Vorgänge anzusehen gewohnt ist.

Entsprechend der ungeheueren Mannigfaltigkeit der hier in Betracht kommenden Substanzen waren wir natürlich gezwungen, uns auf einige Stichproben zu beschränken, die wir aus den verschiedenen biologischen Gruppen der Antikörper wählten.

2. Untersuchung der normalen Serumsubstanzen.

Wir untersuchten zunächst einige im normalen Serum sich findende Substanzen und wählten hierzu als Typ der Complemente das hämo-

lytische Complement des Kaninchen- und Meerschweinchenserums für Kaninchenhammelblutimmunhämolysine, als Typ der Agglutinine das Normalagglutinin des Kaninchenserums für Typhusbacillen und als Typ der Amboceptoren die Normalhämolysine des Kaninchenserums für Hammelblut.

Das Princip unserer Versuchsanordnung war stets, möglichst klare und einfache Verhältnisse herzustellen, um alle möglichen Fehlerquellen auszuschalten resp. als solche leicht erkennen zu können.

Die Thiere wurden deswegen zunächst einige Tage genau beobachtet und ihre Temperaturen mehrmals täglich bestimmt. Gleichzeitig wurden ihnen ein- oder mehrmals geringe Mengen Blut entzogen und der Titer des so gewonnenen Serums bezüglich des Complement-, Agglutinin- oder Hämolysingehalts bestimmt. Ein Theil des so genau austitrirten Serums wurde im Eisschrank conservirt, um für spätere Controluntersuchungen auf Agglutinin und Hämolysin zur Hand zu sein. Hierauf wurde bei einigen Thieren der Wärmestich ausgeführt, während die anderen Thiere zur Controle nicht gestochen wurden. Zu den verschiedensten Zeiten nun wurde in den verschiedenen Versuchen Blutserum zur erneuten Untersuchung entnommen — bald auf der Höhe der Hyperthermie, bald während der Lyse, bald nach Ablauf der Temperatursteigerung. Das Serum wurde hierauf erneut auf die in Betracht kommenden Substanzen titrirt und gleichzeitig zur Controle mehrere Sera von frischen normalen Thieren, ferner zugleich entnommene Sera der unter Beobachtung stehenden Controlthiere und endlich die conservirten Sera der gleichen Thiere untersucht. Auf diese Weise glaubten wir uns am sichersten vor irrthümlichen Schlüssen schützen zu können, die durch die bei dieser Methodik vorkommenden Fehlerquellen entstehen können.

Wir lassen nun zum besseren Verständniss einige typische Versuchsprotokolle folgen, um hieran die sich daraus ergebenden Resultate anzuschliessen.

Bestimmung der Reactionsstoffe des normalen Serums.

A. Complementbestimmungen.

I. Kaninchenversuche.

Versuch I.

Kaninchen No. 1. 28. 10. 1908, 5 Uhr Nachm. 0,2 Serum vermag 0,001 ccm inact. Hämolysin nicht zu activiren.

29. 10., 10 Uhr Vorm. Wärmestich. Temperatur steigt von 37,75° auf 41,1° C.

Auf der Höhe der Hyperthermie erneute Blutentnahme.

Das so gewonnene Serum giebt in der Dosis von 0,2 ccm + 0,001 ccm inact. Hämolysin Spur Hämolyse.

Kaninchen No. 2. 28. 10. 1908, 5 Uhr Nachm. 0,2 Serum + 0,001 ccm inact. Hämolysin giebt keine Hämolyse.

29. 10., 10 Uhr Vorm. Wärmestich. Ansteigen der Temperatur von 38,8° auf 41,2° C.

Auf der Höhe der Hyperthermie Blutentnahme.



Das so gewonnene Serum giebt in der Dosis von 0,2 ccm + 0,001 ccm inact. Hämolysin Spur Hämolyse.

Versuch II.

Kaninchen No. 3. 4. 11. 1908. 0,2 Serum vermag 0,001 ccm inact. Hämolysin nicht zu activiren.

5. 11. Wärmestich. Temperatur steigt auf 41° C.

6. 11. Temperatur beträgt 40° C.

7. 11. Blutentnahme nach Abfallen der Temperatur zur Norm.

Das so gewonnene Serum giebt in der Dosis von 0,2 ccm + 0,001 ccm inact. Hämolysin Spur Hämolyse.

Kaninchen No. 4. (Controle). 4. 11. 0,2 Serum + 0,001 inact. Hämolysin giebt keine Hämolyse.

7. 11. Desgl.

Kaninchen	Bei normaler Temperatur	Auf der Höhe der Hyperthermie	Nach der Hyperthermie
No. 1.	0,2 keine Hämolyse	0,2 Spur Hämolyse	—
„ 2.	desgl.	desgl.	—
„ 3.	desgl.	—	0,2 Spur Hämolyse
„ 4.	desgl.	—	—

Resultat: Die vorliegenden Kaninchenversuche lassen die Möglichkeit zu, dass durch den Wärmestich eine geringe Steigerung des Complementgehaltes des Blutserums eintritt. Für einen einwandsfreien Beweis sind die Ausschläge viel zu niedrig, da derartige Schwankungen innerhalb der Fehlerquellen der Methodik liegen.

II. Meerschweinchenversuche.

Meerschweinchen	Vor dem Wärmestich		Nach dem Wärmestich		
	Temp.	Complementtiter	Temp.	Complementtiter	
No. 1.	38,3°	0,08 complet 0,06 fast complet 0,04 incomplet 0,02 fast 0	39,3°	0,08 complet 0,06 complet 0,04 complet 0,02 fast complet	Blutentnahme auf der Höhe der Hyperthermie
No. 2.	38,75°	0,08 incomplet 0,06 incomplet 0,04 fast 0 0,02 fast 0	39,5°	0,08 complet 0,06 complet 0,04 complet 0,02 incomplet	desgl.
No. 3.	37,8°	0,08 complet 0,06 fast complet 0,04 incomplet 0,02 incomplet	39,25°	0,08 complet 0,06 complet 0,04 fast complet 0,02 incomplet	desgl.
No. 4.	37,5°	0,08 complet 0,06 fast complet 0,04 incomplet 0,02 incomplet	38,8°	0,08 complet 0,06 complet 0,04 fast complet 0,02 incomplet	desgl.
No. 5.	37,4°	desgl.	38,4°	desgl.	desgl.
No. 6.	36,8°	desgl.	38,5°	desgl.	desgl.

Resultat: Dieser Versuch, sowie einige weitere ergeben übereinstimmend, dass bei der Wiederholung der Complement-



bestimmung nach dem Wärmestich der Gehalt des Serums an Complement um ein ganz geringes stärker erschien. Eine Abhängigkeit von der Höhe der relativen oder absoluten Temperatursteigerung trat nirgends zu Tage. Da auch bei einigen Controlthieren sich die gleichen Schwankungen des Complementgehaltes ergeben, so muss es zweifelhaft bleiben, ob hier nicht der erste Aderlass als solcher zur Steigerung des Complementgehaltes den Anlass bot. Der starke Anstieg des Complementtiters bei Meerschweinchen No. 2 kann nicht als einwandsfrei gelten, weil das Thier vorher einen ungewöhnlich niedrigen Complementgehalt besass, so dass 0,08 ccm zur Activirung nicht genügten.

B. Bestimmung der Normalagglutinine.

Kaninchen	Vor dem Stich		Nach dem Stich					
			Nach 8 Stunden		Nach 24 Stunden		Nach 2 Tagen	
	Temp. °C.	Agglutinationstiter	Temp. °C.	Agglutinationstiter	Temp. °C.	Agglutinationstiter	Temp. °C.	Agglutinationstiter
No. 1.	38,8	1/10 +, 1/20 ±	39,8	1/10 +, 1/20 ±	40,1	1/10 +, 1/20 ±	40,0	1/10 +, 1/20 ±
„ 2.	38,6	1/10 +, 1/20 ±	39,7	1/10 +, 1/20 ±	40,2	1/10 +, 1/20 ±	39,5	1/10 +, 1/20 ±
„ 3.	38,9	1/5 +, 1/10 ±	39,8	1/5 +, 1/10 ±	39,7	1/5 +, 1/10 ±	38,8	1/5 +, 1/10 ±
„ 4.	39,2	1/5 ±, 1/10 −	39,8	1/5 ±	40,1	1/5 ±, 1/10 −	40,2	1/5 ±, 1/10 −
			Nicht gestochen (Controle).					
„ 5.	39,1	1/5 ±, 1/10 −	39,0	1/5 ±	39,2	1/5 ±, 1/10 −	39,1	1/5 ±, 1/10 −
„ 6.	38,7	1/10 +, 1/20 ±	38,6	1/10 +	39,9	1/10 +, 1/20 ±	38,5	1/10 +, 1/20 ±

Resultat: Die durch Wärmestich ausgelöste Hyperthermie vermag unter den aus dem Protokoll ersichtlichen Versuchsbedingungen die agglutinirende Kraft der normalen Kaninchensera für Typhusbacillen weder zu steigern, noch abzuschwächen.

C. Bestimmungen der Normalhämolysine.

Methodik: 1 ccm 5proc. Hammelbluts wird mit 0,1 normalen Meerschweinchenserums als Complement gemischt und hierzu wird das inact. Kaninchenserum in fallenden Mengen gegeben.

Kaninchen	Vor dem Wärmestich		Nach dem Wärmestich	
	1. Blutentnahme u. Temperatur	Hämolysintitrirung	2. Blutentnahme u. Temperatur	Hämolysintitrirung
No. 1.	2. 10. 1908 39,4° C.	0,1 keine Hämol. (0) 0,02 keine Hämol. (0)	2. 10. 1908 (Nach 7 Stunden) 40,6° C.	0,1 Spur Hämolyse (fast 0) 0,02 keine Hämol. (0)
„ 2.	2. 10. 1908 38,9° C.	0,1 fast 0 0,02 0	2. 10. 1908 (Nach 8 Stunden) 40,4° C.	0,1 fast 0 0,02 0
„ 3.	2. 10. 1908 39,6° C.	0,1 fast 0 0,02 0	3. 10. 1908 (Nach 24 Stund.) 40,6° C.	0,1 fast 0 0,02 0



Resultat: Der Wärmestich vermochte bei den untersuchten Thieren keine Steigerung des hämolytischen Titers des normalen Kaninchenserums auszulösen.

Soweit also das Complement und die Antikörper der Normalsera in Frage kommen, haben unsere Versuche demnach ergeben, dass sich irgend eine wesentliche Beeinflussung durch den Wärmestich hier einwandsfrei nicht nachweisen liess.

Unsere Ergebnisse stehen bezüglich der Complemente im Widerspruch mit den Angaben Lüdke's (3), dass es ihm gelungen sei, „eine Steigerung der Complementbildung nach der Einwirkung hoher Temperaturen" festzustellen. Der Grund für die Differenz der Resultate dürfte vielleicht in der Methodik liegen, da Lüdke die Hyperthermie durch Wärmestauung auslöste. Uebrigens erzielte Lüdke diese Steigerung der Complementbildung keineswegs regelmässig, denn von 12 untersuchten Kaninchen fand sie sich nur 6 mal. Den Wärmestich führte Lüdke nur an einem einzigen Kaninchen aus und fand „eine geringe Complementzunahme". Leider ist das Protokoll gerade dieses Versuches vom Autor nicht wiedergegeben worden.

Untersuchungen von anderer Seite liegen bisher hierzu nicht vor. Wir können jedoch hinzufügen, dass ganz neuerdings unter der Leitung des einen von uns (C.) Garbat im Kraus'schen Laboratorium unsere Versuche bezüglich des Complements nachgeprüft hat und zu den gleichen Ergebnissen wie wir gelangt ist.

Was die Normalamboceptoren und -Agglutinine betrifft, so decken sich unsere Ergebnisse mit denen von Rolly und Meltzer (4) bei durch Wärmestauung überhitzten Kaninchen. Bei der vergleichenden Prüfung des „Alexingehaltes", worunter diese Autoren, wie sich aus der Versuchsanordnung ergiebt, nicht, wie sonst allgemein üblich, den Complementgehalt, sondern den Normalamboceptorgehalt verstehen, fand sich als Resultat kürzerer, sowie mehrwöchiger Erhitzung kein wesentlicher Unterschied im baktericiden Vermögen der Sera gegen Typhusbacillen und Staphylokokken. Auch bei der Ueberhitzung durch Eintauchen in heisses Wasser konnten Rolly und Meltzer weder eine Erhöhung des baktericiden noch des Agglutinintiters erzielen. Mit Recht weisen übrigens Rolly und Meltzer selbst die Beweiskraft der letzteren Versuchsanordnung, die auch von Fukuhara (5) und Lissauer (6) zu ihren Versuchen benutzt worden war, zurück, weil bereits kurze Zeit nach dem heissen Bade die Temperatur auf subnormale Werthe zu sinken pflegt.

3. Untersuchungen der Substanzen der Immunsera.

Hatten unsere bisherigen Versuche nur die Serumsubstanzen berücksichtigt, welche sich im normalen Serum vorgebildet finden, so sollten uns die folgenden Experimente Klarheit darüber bringen, ob unter dem Einfluss des Wärmestichs resp. der durch ihn ausgelösten Hyperthermie die Production der specifischen Antikörper quantitativ oder in sonstiger Hinsicht geändert werden kann. Verschiedene Autoren (Rolly u. Meltzer, Lüdke, Fakuhara, Lissauer) geben an, dass Thiere, die inficirt werden und gleichzeitig durch heisse Bäder oder durch Aufenthalt im Wärme-



kasten überhitzt werden, schneller und reichlicher Antikörper produciren sollen als Controlthiere, die nicht überhitzt, sondern bloss inficirt werden. Rolly und Meltzer machten einen gleichen Versuch auch bei 3 Kaninchen, bei denen sie den Wärmestich ausführten. Sie inficirten die 3 Kaninchen am Tage des Wärmestichs subcutan mit Typhusbacillen und prüften am 7. und 11. Tag den Agglutinin- und den baktericiden Titer (im Plattenverfahren). Ihre Resultate ergeben sich aus der folgenden Tabelle:

	Versuchsthiere			Controlthiere		
	1	2	3	7	8	9
	a) Agglutinationstiter.					
31. 12. 1907 (1 : 30 untersucht)	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
7. 1. 1908	1/100	1/300	1/400	1/100	1/80	1/150
11. 1. 1908	1/300	1/500	1/3000	1/500	1/300	1/600
	b) Baktericider Titer.					
7. 1. 1908	1/50	1/50	1/100	1/50	1/100	1/50
11. 1. 1908	1/200	1/100	1/700	1/200	1/200	1/100

Während Kaninchen No. 1 und 2 keinen Unterschied gegenüber den Controlen zeigt, hat das Thier No. 3 hier einen stärkeren Antikörpertiter erhalten. Allein der hier erreichte Titer liegt durchaus innerhalb der Grenzen, die auch ohne Wärmestich erreichbar sind.

Wir selbst sahen davon ab, die gleichen Experimente auch bei durch Wärmestich zum Fiebern gebrachten Thieren anzustellen, denn die Beweiskraft solcher Versuche erscheint uns nur gering, da fast stets durch die Infection an sich Fieber ausgelöst wird und sich demgemäss gar nicht differenziren lässt, ob die Hyperthermie überhaupt auf Rechnung des Wärmestichs zu setzen ist. Nehmen wir einmal aber an, der Wärmestich hätte wirklich das Fiebercentrum getroffen, so ist es schwer verständlich, wieso die Addition des physikalischen Reizes zu dem toxischen Reiz desselben Wärmecentrums nunmehr Aenderungen biologischer Art auslösen soll, zumal wir doch absolut sicher wissen, dass ein so einfacher Parallelismus nicht besteht, dass etwa entsprechend der Höhe der infectiösen Hyperthermie auch der Antikörpergehalt des Serums wachse. Wissen wir doch auch besonders durch die Versuche von Wright (7), sowie von Friedberger und Moreschi (8), dass man Thiere und Menschen zu hoher Antikörperproduction bringen kann, wenn man ganz kleine Bakterienmengen anwendet, die gar kein Fieber auslösen. Es ist also sicherlich ohne jede Hyperthermie die Antikörperbildung möglich. Wollte man den begünstigenden Einfluss der Hyperthermie also auf diesem Wege festlegen, dann müsste man von so massiven Infectionsdosen, wie sie von allen Autoren, die diese Frage bisher bearbeitet haben, angewendet wurden, absehen und zu den minimalen Dosen übergehen, die spontan keine Temperaturerhöhung bewirken. Der Vergleich so immunisirter Thiere mit und ohne Wärmestich- und Wärmestauungshyperthermie bezüglich ihrer Antikörpertiter ist aber bisher von keiner Seite ausgeführt worden.



Ein weiterer Einwand würde freilich auch so sich nicht widerlegen lassen, nämlich, dass die Individualität der Versuchsthiere bezüglich der Schnelligkeit und Grösse der Antikörperproduction so variabel ist, dass, wenn nicht sehr regelmässig grosse Differenzen gefunden werden, ein Schluss irgend welcher Art strenger Kritik gegenüber nicht Stand halten kann.

Anders steht dies bezüglich der Versuche von Rolly und Meltzer, sowie Lüdke, die bei sehr lang dauernder Ueberhitzung der Thiere fanden, dass unter dem Einfluss der Wärmestauung der Antikörpergehalt der Sera wesentlich höher ist. Die Autoren deuten ihre Versuche dahin, dass die Hyperthermie die Antikörperproduction steigere. Gewiss ist diese Möglichkeit zuzugeben, es ist jedoch vor Allem noch eine zweite Möglichkeit zu bedenken und das ist die durch die Ueberhitzung bewirkte veränderte Blutvertheilung. Durch die Untersuchungen von Pfeiffer und Marx (9), Wassermann (10), Wassermann u. Citron (11) wissen wir, dass als Stätten der Antikörperproduction je nach dem Modus der Infection vor Allem Knochenmark, Lymphdrüsen, die Zellen der Peritonealhöhle etc. in Frage kommen. Dort finden sich die Antikörper zunächst früher als im peripheren Blut und die dort befindlichen Zellen behalten lange Zeit die Fähigkeit, Antikörper zu bilden, bei. Durch die veränderte Blutvertheilung, die eine besondere Füllung der Peripherie mit Blut zur Folge hat, könnte sehr wohl ein stärkeres Ausschwemmen der Antikörper aus den Bildungsstätten zur Peripherie erfolgen, wodurch sich der höhere Antikörpergehalt des Serums bei den überhitzten Thieren erklären würde. Dass in der That aus den inneren Organen bei der Wärmestauung durch das Blut eine Ausschwemmung zur Peripherie herbeigeführt werden kann, lehren auch die Versuche Lüdke's, der fand, dass nach der intravenösen Injection von Bakterien zu einer Zeit, wo das periphere Blut bereits längst wieder steril zu sein pflegt, das Blut wieder bakterienhaltig werden kann, wenn die Thiere der Wärmestauung ausgesetzt werden.

Die Verhältnisse beim Wärmestich liegen bezüglich der Blutvertheilung anders als bei den überhitzten Thieren, die an der Peripherie die höchsten Temperaturen auszuhalten haben, während bei dem infectiösen Fieber und der Wärmestichhyperthermie die Temperaturmaxima im Innern des Organismus zu suchen sind. Wenngleich nun auch beim infectiösen Fieber und der Wärmestichhyperthermie eine stärkere Blutfülle in der Peripherie sich findet, als in der Norm, so dürfte der Unterschied doch nicht die Bedeutung besitzen, wie bei der Ueberhitzung durch Wärmestauung, insbesondere, wenn diese, wie in den Versuchen von Lissauer und Fukuhara, ganz plötzlich einsetzt und ebenso plötzlich aufhört.

Um die Frage zu lösen, ob der Wärmestich die Antikörperproduction anregen könne, beschränkten wir uns darauf, bei Thieren, die immunisirt waren und deren Antikörpercurve sich bereits wieder im Abfall befand, den Wärmestich auszuführen. Hier fielen die gesagten Fehlerquellen nahezu weg. Ein spontanes Fieber war hier nicht mehr zu erwarten, da die Infection bereits abgeklungen war. Ein spontanes Ansteigen der Antikörpercurve konnte gleichfalls ausgeschlossen werden, da nach sehr zahlreichen Untersuchungen vieler Autoren die im



Abfall begriffene Curve einige Wochen post infectionem nicht anzusteigen pflegt, wovon wir uns übrigens an ungestochenen Controlthieren gleichfalls überzeugten.

Die folgenden Protokolle einiger Versuche lassen die von uns gewählte Versuchsanordnung erkennen, weswegen ein weiteres Eingehen darauf unnöthig ist.

Wir stellten die entsprechenden Prüfungen bei Kaninchen, die gegen Hammelblut und gegen Typhusbacillen immunisirt worden waren, an und untersuchten die ersten auf ihren Gehalt an Immunhämolysinen, die letzteren auf Agglutinine.

Bestimmung der Reactionsstoffe der Immunsera.

A. Hämolysinversuche.

Kaninchen No. 33. 1. Injektion 19. 10. 1908. 1 ccm 25 proc. Hammelblut intravenös.

25. 10. 1. Blutentnahme. 1. Titrirung des Hämolysingehaltes.

5 proc. Hammelblut	Meerschweinchen-complement	Inact. Kaninchenserum	Resultat nach 1 Stunde
1 ccm	0,1	0,02	complete Hämolyse
1 „	0,1	0,01	complete Hämolyse
1 „	0,1	0,005	incomplete Hämolyse
1 „	0,1	0,002	0

10. 11. 2. Blutentnahme. 2. Titrirung des Hämolysingehaltes.

5 proc. Hammelblut	Meerschweinchen-complement	Inact. Kaninchenserum	Resultat nach 1 Stunde
1 ccm	0,1	0,02	incomplete Hämolyse
1 „	0,1	0,01	fast 0
1 „	0,1	0,005	0
1 „	0,1	0,002	0

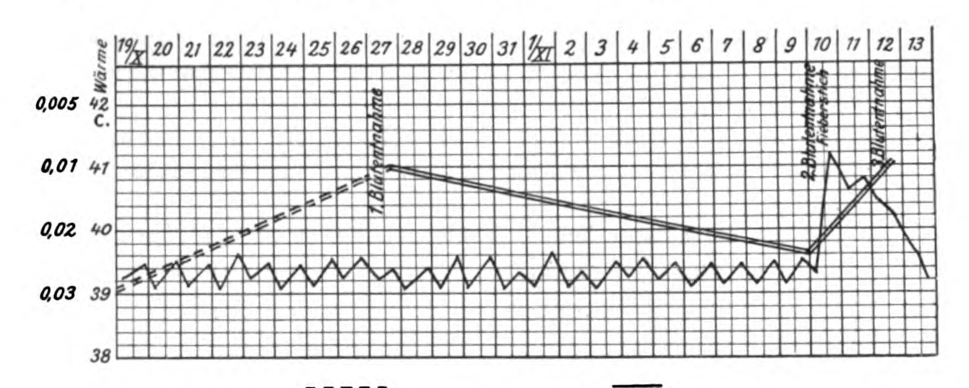
10. 11. Wärmestich. Temperatur steigt von 39,3° C. auf 41,2° C. Hyperthermie dauert 3 Tage.

12. 11. 3. Blutentnahme (Temp. 40,5° C.). 3. Titrirung des Hämolysingehaltes.

5 proc. Hammelblut	Meerschweinchen-complement	Inact. Kaninchenserum	Resultat nach 1 Stunde
1 ccm	0,1	0,02	complete Hämolyse
1 „	0,1	0,01	complete Hämolyse
1 „	0,1	0,005	incomplete Hämolyse
1 „	0,1	0,002	fast 0

Resultat: Bei dem immunisirten Kaninchen, dessen hämolytischer Titer bereits im Absinken war, findet nach dem Wärmestich wieder ein geringes Ansteigen statt (siehe Curve).





Kaninchen No. 23. Injection: 15. 10. 1908. 1 ccm 25 proc. Hammelblut intravenös.

30. 10. 1. Blutentnahme. Hämolyt. Titer nach $^1/_2$ Std. 0,02—0,01, nach 1 Std. 0,008—0,005.

8. 11. 2. Blutentnahme. Hämolyt. Titer nach $^1/_2$ Std. 0,01.

11. 11. Wärmestich. (Keine Hämolysintitrirung am gleichen Tage.) Temperatur steigt von 39,7° C. auf 41,5° C. Hyperthermie dauert 2—3 Tage.

12. 11. Hämolysintitrirung: Nach $^1/_2$ Std. 0,01.

Resultat: Es hat also in diesem Falle die Hyperthermie keine Steigerung des hämolytischen Titers bewirkt.

In analoger Weise wurden noch eine Reihe anderer Kaninchen untersucht, stets mit dem gleichen Ergebniss, dass sich keine deutliche Beeinflussung des hämolytischen Titers feststellen liess.

Kaninchen No. 4. 2. 10. 1908. 1. Serumuntersuchung: 0,1 fast keine Hämolyse. Hierauf Wärmestich. Hyperthermie bis auf 41,5° C. 2. Serumuntersuchung: 0,1 fast keine Hämolyse. Hierauf Injection von 1 ccm 25 proc. Hammelblut.

9. 10. 3. Serumentnahme. Hierauf Wärmestich. Temperatur steigt von 39,1° auf 40,2° C. 4. Serumentnahme. Vergleichende Titration des 3. und 4. Serums ergiebt keine Differenz im Hämolysingehalt.

26. 10. 5. Serumentnahme: Titer 0,02.

7. 11. 6. Serumentnahme: Titer 0,02—0,03. Wärmestich (39,1—41,1° C.).

8. 11. Bei abfallender Temperatur }
9. 11. Bei normaler Temperatur } Serumentnahme: Titer 0,02—0,03.

Resultat: Keine Beeinflussung durch die Hyperthermie.

B. Agglutinationsversuche.

Kaninchen No. 30. 16. 11. 1908. $^1/_{10}$ Oese Typhus intravenös.

9. 12. 1. Blutentnahme. Agglutinationstiter: $^1/_{400}$.

10. 12. Wärmestich. Temperatur steigt auf 40,2° C.

12. 12. Temperatur 39,6° C.

13. 12. 2. Blutentnahme. Agglutinationstiter: $^1/_{600}$.

Durch den Wärmestich Steigerung des Agglutinationstiters in mässigem Grade. Es ist anzunehmen, dass am 9. 12. der Agglutinationstiter das Maximum bereits überschritten hatte und die Titercurve sich schon im Abfall befand.



Kaninchen No. 29. 16. 11. 1908. $^1/_{10}$ Oese Typhus intravenös.

10. 12. 1. Blutentnahme. Agglutinationstiter: $^1/_{400}$ ++, $^1/_{800}$ —. Wärmestich. Temperatur steigt von 39,1 auf 40,8° C.

11. 12. Temperatur 40,3° C.

12. 12. Temperatur 39,3° C.

2. Blutentnahme. Agglutinationstiter: $^1/_{400}$ ++, $^1/_{1000}$ +.

Durch den Wärmestich Steigerung des Agglutinationstiters in mässigem Grade. Es ist anzunehmen, dass am 10. 12. der Agglutinationstiter das Maximum bereits überschritten hatte und die Titercurve sich schon im Abfall befand.

In mehreren anderen Versuchen ähnlicher Art wurde keinerlei Beeinflussung des Titers festgestellt.

Fassen wir die Resultate dieser unserer Versuche zusammen, so sehen wir, dass principiell die Wärmestichhyperthermie zu einer Erhöhung des Antikörpergehaltes im peripheren Blut führen kann, wenngleich dieser Effect keineswegs stets eintritt. Dieser Befund steht im Einklang mit den Resultaten Lüdke's, der gleichfalls fand, dass bei 3 von 4 Kaninchen der Agglutinationstiter für Typhus durch den Wärmestich gefördert wurde.

Ueberblicken wir nun das Gesammtergebniss unserer Versuche und ziehen daraus das Facit, so lässt sich unseres Erachtens Folgendes sagen: Der Wärmestich und die durch ihn ausgelösten Reactionen führen in der Regel weder zu einer deutlichen Vermehrung des Complements, noch der Hämolysine und Agglutinine des **normalen** Serums, dagegen kann im bereits **immunisirten** Thier eine Erhöhung des specifischen Antikörpergehaltes erfolgen.

Die Frage, die sich uns zunächst aufdrängt, ist die, wie lässt sich dieser Befund in Einklang mit unseren allgemeinen Vorstellungen über die Antikörperproduction bringen.

Ueber die Entstehung der Complemente und der Antikörper des normalen Serums wissen wir nur sehr wenig. Die Ansichten der Forscher gehen hier sehr weit auseinander. Während Metschnikoff und seine Schule überhaupt verneinen, dass im lebenden Organismus unter normalen Verhältnissen sich freies Complement vorfindet und die Anschauung vertreten, dass alles Complement aus Leukocytenzerfall sich herleite, nehmen zwar Ehrlich und mit ihm die meisten deutschen Autoren an, dass auch das normale Serum in vivo Complement enthalte, sind aber nicht in der Lage, die Herkunft der Complemente aufzuklären. Unter diesen Umständen können auch unsere Ergebnisse, die die Unbeeinflussbarkeit des Complementgehaltes des Serums durch die Wärmestichhyperthermie nachweisen, nur zu dem Schluss berechtigen, dass die noch unbekannten Stätten der Complementbildung zu keiner stärkeren Secretion dieser wenig specifischen Substanz angeregt werden, resp. dass, wenn man Metschnikoff's Standpunkt acceptirt, kein stärkerer Leukocytenzerfall hierdurch herbeigeführt wird.

Wenn nun Lüdke im Gegensatz zu uns bei der Wärmestauungs-



hyperthermie ausgesprochene Complementvermehrung sah, so kann darin unseres Erachtens kein Gegenargument gegen unsere Befunde gesehen werden, sondern hieraus nur geschlossen werden, dass die biologischen Reactionen bei der von ihm gewählten Versuchsanordnung andere sind, als bei dem Wärmestich. Für die Beurtheilung der Frage, wie bei dem infectiösen Fieber sich der Complementgehalt verhält, können angesichts dieses Widerspruchs der Resultate nur directe Versuche Aufschluss geben. Hierbei ist vor Allem zu berücksichtigen, dass im Thierexperiment post infectionem anscheinend unabhängig vom Fieber ein ziemlich regelmässiges Schwanken in dem Sinne erfolgt, dass unmittelbar nach der Injection der Bakterien eine Complementverminderung eintritt, dass dann eine Phase der Complementvermehrung folgt und schliesslich der normale Complementgehalt sich wieder einstellt.

Aehnlich wie beim Complement liegen die Verhältnisse bei den normalen Antikörpern. Auch hier wissen wir nur sehr wenig über ihren Ursprung und ihren Entstehungsmodus. Nehmen wir mit Ehrlich an, dass es sich hierbei um abgestossene Zellreceptoren handelt, dann wäre es zwar rein theoretisch möglich, dass es bei dem vermehrten Zellstoffwechsel auch zu einer erhöhten Abstossung von Zellreceptoren kommt. Angesichts des Umstandes aber, dass bei dem nichtimmunisirten Thier kein einseitiges Ueberwiegen bestimmter Zellreceptoren vorhanden ist, kann bei der unendlichen Mannigfaltigkeit der Zellreceptoren nicht erwartet werden, dass die Vermehrung bestimmter Receptoren, z. B. für Typhus oder Hammelblut, einen derartigen Grad erreicht, dass es gelingen könnte, einen höheren Typhusagglutinin- oder Hammelbluthämolysingehalt im Blutserum nachzuweisen.

Anders liegen die Verhältnisse beim immunisirten Thier. Hier ist durch den specifischen Reiz der Infection einseitig eine einzige Receptorengruppe ins Ungeheure vermehrt worden. Wir wissen, dass lange Zeit noch, nachdem die Abstossung dieser vermehrten Receptoren sistirt hat, die Zahl der specifischen sessilen Receptoren der Zellen vermehrt bleibt. Setzt jetzt der unspecifische Reiz des Wärmestichs ein, dann kommt bei der wahllosen Abstossung der Receptoren neben den anderen, die unserem Nachweis sich entziehen, eine unverhältnissmässig grosse Anzahl specifischer Receptoren zugleich zur Abstossung. Hierdurch wird der Antikörpertiter vermehrt und wenn der Titer gewisse Grade erreicht, kann der Anstieg nachweisbar werden.

Es liegen also hier ähnliche Verhältnisse vor, wie bei der Injection von Pilocarpin, wo der normale Agglutiningehalt der Sera nicht erhöht werden kann, während dies bisweilen beim immunisirten Thier gelingt.

Können und dürfen wir nun aus diesen Befunden auch schliessen, dass die Hyperthermie und ihre Begleiterscheinungen als Folge des Wärmestichs auch in jenem Stadium der Antikörperproduction, in dem unter dem Einfluss des specifischen Infectionsreizes die Zellen die sessilen Receptoren vermehren und dann abstossen, diese Processe steigern und beschleunigen? Auch die Beantwortung dieser Frage kann nicht ohne Weiteres erfolgen. Nachdem aber festgestellt ist, dass der unspecifische



Fieberreiz die Abstossung von Receptoren überhaupt auszulösen vermag, ist es mindestens wahrscheinlich, dass der gleiche Vorgang, wenn er im Stadium der Antikörperproduction einsetzt, auch zu einer Beschleunigung der Abstossung der Receptoren und event. so zu einer früheren Regeneration der abgestossenen Receptoren, d. h. mit anderen Worten zu einem früheren Auftreten der Antikörper im peripheren Blut und zu einem höheren Gehalt an Antikörpern im Serum führen kann. Hiermit würden dann also auch die Ergebnisse von Rolly und Meltzer, sowie Lüdke im Einklang stehen, die dies direct bewiesen zu haben glauben.

Kehren wir nun zum Schluss zu der Frage zurück, die den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen gebildet hat, ob dem Fieber eine Heilwirkung zukomme, oder ob es schädlich sei, so reichen unsere Versuche keineswegs aus, um diese grosse Frage zu einer endgültigen Entscheidung zu bringen. Immerhin haben sich aber uns einige Gesichtspunkte ergeben, die für die Beurtheilung dieses Problems nicht unwichtig sind.

Es ist natürlich falsch, aus der Möglichkeit der stärkeren und schnelleren Antikörperproduction bei Hyperthermie, wenn man diese als absolut bewiesen schon jetzt annehmen wollte, zu schliessen, dass die Hyperthermie salutär wirke. Denn wir wissen sehr wohl, dass weder die Agglutinine noch die Bakteriolysine irgend einen Maassstab für die Vertheidigungskraft des Organismus oder für seine Immunität abgeben. Ihre Production ist nur ein Indicator dafür, dass die Zellen des Organismus auf den specifischen Infectionsreiz in specifischer Weise mehr oder weniger stark reagiren. Nun ist aber eine prompte Reactionsfähigkeit des Organismus eine Voraussetzung für eine kräftige Abwehr der Infection, insofern also ein gutes Zeichen. Andererseits aber muss berücksichtigt werden, dass der Organismus in verschiedenster Weise auf den gleichen Reiz reagiren kann. Es kann also z. B. der Agglutinintiter gering bleiben und der bakteriolytische Titer sehr hoch ansteigen. Es kann weiterhin selbst beim Ausbleiben jeder Steigerung der Substanzen, deren Nachweis uns möglich ist, doch eine kräftige Reaction des Organismus nach anderer Richtung erfolgen, die wir nur wegen unserer unvollkommenen Kenntnisse nicht festzustellen vermögen.

Nun hat Lüdke unseres Erachtens sehr treffend auf ein weiteres Moment, das noch der Untersuchung bedarf, hingewiesen, nämlich darauf, ob die Bindungsmöglichkeit zwischen Antigen und Antikörper durch Hyperthermie in vivo gesteigert werden kann. Allein damit wäre die Aufgabe keineswegs erschöpft. Noch bedeutungsvoller erscheint uns die Beantwortung der anderen Frage, ob nicht durch Hyperthermie die Bindungsmöglichkeit des Antigens zu den Zellreceptoren gesteigert wird. Wäre dies der Fall, dann würde sich ohne Weiteres erklären, warum das Problem der Heilwirkung und der Schädlichkeit des Fiebers bisher unlösbar geblieben ist, denn dann war die ganze Fragestellung bisher falsch. Dann giebt es keine einheitliche Wirkung des Fiebers auf den Verlauf der Infection, sondern der Effect ist different je nach dem Stadium der Infection, nach der Menge des Virus und dem Stand der Schutzkörperproduction. Fehlen freie Schutzkörper



und ist viel stark wirksames Virus da, dann würde die beschleunigte und verstärkte Reactionsfähigkeit der Fiebernden zu einer schnelleren Bindung des Infectionsstoffes an die Zellen führen können und hier deletäre Folgen auslösen müssen. Ist das Virus milde und spärlich, dann würde so die schnellere Production der Schutzstoffe angeregt werden können und das Fieber nützlich wirken. Sind Schutzkörper bereits gebildet, so wird die durch die Fieberwärme gesteigerte Reactionsfähigkeit zu einer schnelleren Neutralisirung des Virus führen können.

Und so könnte man theoretisch in mannigfacher Variation zeigen, wie je nach dem Einfluss der verschiedenen Factoren und nach den verschiedenen Stadien des Fieberverlaufs die Fieberwärme bald nützlich, bald schädlich zu wirken vermöchte.

Literatur.

1. E. Aronsohn, Allgemeine Fieberlehre. Berlin 1906. Hirschwald.
2. Loewy und Richter, Virchow's Archiv. 1894. Bd. 145 und Deutsche med. Wochenschr. 1895.
3. Lüdke, Ergebnisse der inneren Medicin u. Kinderheilkunde. 1909. Bd. 4 und Deutsches Archiv f. klin. Med. 1909. Bd. 95.
4. Rolly und Meltzer, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1908. Bd. 94.
5. Fukuhara, Archiv f. Hygiene. 1908.
6. Lissauer, Archiv f. Hygiene. 1908.
7. Wright, Studien über Immunisirung. Jena 1909. Fischer.
8. Friedberger und Moreschi, Centralbl. f. Bakteriol. Abth. I. 1905. Bd. 39 und Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 49. — Friedberger, Die Methoden der Schutzimpfung gegen Typhus. Handbuch d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschung von Kraus-Levaditi. Bd. I. Jena 1908. Fischer.
9. Pfeiffer und Marx, Zeitschr. f. Hygiene. 1898. Bd. 27.
10. Wassermann, Berl. klin. Wochenschr. 1898.
11. Wassermann und Citron, Deutsche med. Wochenschr. 1905 und Zeitschr. f. Hygiene. 1905. Bd. 50.



III.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Die Ursache der Bromretention.

Ein Vergleich der Brom- und Chlorausscheidung durch die Nieren.

Von

Privatdozent Dr. med. **Ernst Frey,**

Assistent am Institut.

Im Gegensatz zu anderen körperfremden Stoffen ist die Ausscheidung des Broms durch die Niere eine sehr langsame und unvollkommene, und bei dauernder Bromzufuhr findet eine Anhäufung des Broms im Körper statt. Eine solche Retention eines körperfremden Stoffes ist zwar so selten nicht; was aber unser Interesse bei dem Brom verweilen lässt, ist der Umstand, das das Bromion das Chlorion aus dem Körper zu verdrängen vermag, also sich an Stelle eines normalen Körperbestandtheiles setzt. Und während wir bei Substanzen, deren Ausscheidung sich über lange Zeit nach der einmaligen Gabe hinzieht, ein theilweises Festlegen in den Körpergeweben oder Aehnliches constatiren, bleibt das Bromnatrium im Blute frei gelöst.

Es musste nun von Interesse sein, die Ursache für die Retention von Brom festzustellen, d. h. zu untersuchen, warum das im Blute frei gelöste Brom nicht durch die Niere eliminirt wird.

I. Einleitung.

Dass die Ausscheidung von innerlich oder subcutan zugeführten Bromsalzen eine langsame ist, wissen wir aus den Arbeiten von Nencki und Schoumow-Simanowsky[1]) und Laudenheimer[2]). Sie constatirten, dass bei fortgesetzter Brommedication zunächst die Ausscheidung hinter der Aufnahme zurückbleibt und erst nach vielen Tagen die Grösse der Elimination die der täglichen Aufnahme erreicht. Gleichzeitig findet eine Anhäufung von Bromsalzen im Blut statt und zwar auf Kosten des Kochsalzes. Letzteres wird also durch das Bromnatrium verdrängt, substituirt. Bönniger[3]) hat dann durch Versuche an Hunden erwiesen,

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 34. S. 313.

2) Laudenheimer, Neurol. Centralbl. 1897. No. 12.

3) Bönniger, Die Substitution des Chlors durch Brom im thierischen Körper. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 4. S. 414. 1907.



dass bei dauernder Bromzufuhr das Brom das Chlor in der Weise ersetzt, dass die Gesammtconcentration des Blutes nicht zunimmt. Denn es scheint, „dass es in erster Linie Aufgabe des Chlornatriums ist, den Körperflüssigkeiten den der Säugethierzelle adäquaten Concentrationsgrad zu geben". v. Wyss[1]), der sich in eingehender Weise mit der Bromwirkung befasst hat, hat auch die Ursache der Bromretention in den Kreis seiner Betrachtungen gezogen und die Möglichkeit des Festlegens von Brom in den Geweben ausgeschlossen, wie auch frühere Autoren[2]) schon zeigten. Wenn auch ein Bromkreislauf in der Weise existirt, dass Bromwasserstoffsäure an Stelle von Salzsäure im Magen zur Ausscheidung kommt, wie v. Wyss[3]) auch nach subcutaner Injection nachwies, und dann wieder zur Resorption gelangt, so kann für die Retention von Bromsalzen dies nur eine untergeordnete Rolle spielen. v. Wyss[3]) constatirte ferner, dass die Summe der Halogene[4]) nur sehr wenig oder gar nicht zunimmt, dass das Brom sich an Stelle des Chlors setzt (Fessel, Bönniger). Dabei bleibt der Gefrierpunkt des Blutes normal (Bönniger, v. Wyss). Mit Recht führt v. Wyss daher die Bromretention auf die Thätigkeit der Niere zurück, sie stelle ein indifferentes Filter für Brom dar, seine Ausscheidung gehe proportional der Bromconcentration im Blute vor sich und daher finde man im Harn die absoluten Brommengen schwankend und zwar mit der Harnmenge, während der Bromgehalt des Harnes — wie seine Versuche lehren — annähernd constant bleibt, ist einmal bei fortdauernder Bromzufuhr Gleichheit der Aufnahme und Ausscheidung eingetreten.

Es erschien nun bei der Umstrittenheit der Frage, ob überhaupt eine Filtration in der Niere stattfindet, wünschenswerth, den Mechanismus der Bromausscheidung systematisch zu studiren und mit der Kochsalzausscheidung zu vergleichen. Dabei wurde auch auf die Anwendbarkeit der beiden Theorien der Nierenthätigkeit, der Filtrations-Rückresorptionstheorie und der Secretionstheorie geachtet. Wenn sich auch alle beobachteten Thatsachen der Filtrationstheorie fügen, so muss betont werden, dass die sich ergebende Ursache der Bromretention unabhängig von beiden Theorien besteht, da sie auf einer Beziehung zur Kochsalzausscheidung beruht.

II. Plan der Arbeit.

Ehe an die Untersuchungen über die Ausscheidungsgrösse des Broms bei normaler Harnmenge und bei den verschiedenen Arten der Diurese herangegangen werden konnte, war es nötig, einige Vorfragen zu er-

1) v. Wyss, Ueber das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und thierischen Organismus. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 55. S. 263. 1906. — II. Mitth. Ebenda. Bd. 59. S. 186. 1908.

2) Fell, Diss. Würzburg 1899. — Fessel, Münch. med. Wochenschr. 1899. No. 39. — Büchner, Diss. Würzburg 1898.

3) v. Wyss, II. Mitth. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 59. S. 186. 1908.

4) Es ist nicht angängig, die Summe der Procente Chlor und Procente Brom als Halogenprocente zu notiren, sondern man muss dabei auf die molekularen Verhältnisse zurückgreifen.



ledigen; und zwar prüfte ich zunächst die diuretische Wirkung der intravenösen NaBr-Injection. Es konnte ja schon bis zu einem gewissen Grade eine Retention von Brom zu Stande kommen, wenn im Gegensatz zu Kochsalz und anderen Salzen die Niere auf Zufuhr von NaBr nicht mit gesteigerter Harnabsonderung oder doch weniger stark reagirte. Sodann legte die vorzügliche Resorption von Bromlösungen im Hundedarm (s. u.) den Gedanken nahe, dass — vielleicht im Sinne einer besonders guten Rückresorption — eine besonders leichte Diffusibilität des Bromions bei diesen Verhältnissen in Frage käme. Ich prüfte daher die Resorption von NaBr-Lösungen an einer wenig specialisirten Membran, dem Peritoneum, und verglich sie mit der Aufnahme von Kochsalz unter den gleichen Bedingungen.

Bei den eigentlichen Versuchen über die Bromausscheidung durch die Nieren wurde in allen Versuchen wegen der Substitution des Chlors durch das Brom gleichzeitig die Kochsalzausscheidung verfolgt. Unbedingt nothwendig war ferner auch eine Analyse der Stammflüssigkeit des Harnes, also des Blutserums, um über die Concentration der beiden Stoffe im Blut orientirt zu sein. Da die Ausscheidung des Kochsalzes von dem Bestand des Körpers an Kochsalz abhängig ist, mussten diese Versuche am salzreichen und salzarmen Thier nebeneinander angestellt werden. Ich habe dabei sowohl den Salzreichthum als die Salzarmuth des Thieres nicht in extremer Art herbeigeführt, sondern es genügte für den Zweck dieser Untersuchungen als salzreich ein Thier zu bezeichnen, dessen Harn mehr NaCl enthielt als sein Blut, und als salzarmes ein solches, dessen Harn kochsalzärmer war als sein Blut. Um die Bedingungen der Resorption auszuschliessen, habe ich das NaBr immer intravenös gegeben. Dabei findet kurz nach der Injection eine Verschiebung des Salzgehaltes des Blutes und der Gewebe statt (und zwar ein Verschwinden des Chlors aus dem Blut), welche im Vorversuch ermittelt wurde.

Die eigentlichen Versuche der Bromausscheidung sind nun in systematischer Art so angestellt worden, dass ich stets in zwei Parallelversuchen am salzreichen und salzarmen Thier die Brom- und Chlorausscheidung gleichzeitig studirte und am Schluss des Versuches die Thiere verblutete, um die Concentration der beiden Halogene im Blutserum zu ermitteln. Auf diese Weise wurde die Ausscheidung der beiden Stoffe bei normaler Harnmenge, bei der Diurese durch intravenöse Zufuhr von Coffein, von $NaNO_3$, von Zucker, von Glaubersalz, durch subcutane Injection von Phlorhizin und innerliche Wassergaben untersucht. Um auf eine eventuelle Filtration Rückschlüsse ziehen zu können, habe ich die Thiere auf der Höhe der Diurese verblutet, da auf dem Gipfel einer „Salzdiurese", wie ich[1]) früher zeigte, nach dem Verhalten der physikalischen Grössen bei der Harnabsonderung eine reine Filtration anzunehmen ist. Bei geringen „Glomerulusdiuresen", wo der Gefrierpunkt

1) **Frey**, Der Mechanismus der Salz- und Wasserdiurese. Pflüger's Archiv. Bd. 112. S. 71. 1906. — Was giebt bei gleichzeitiger Salz- und Wasserzufuhr den Reiz zur Diurese ab? Ebenda. Bd. 120. S. 93. 1907.

des Harnes noch nicht gleich dem des Blutes geworden ist, sondern sich ihm mit steigender Diurese nur nähert, verlangte diese Anschauung ein Blutähnlicherwerden des Harnes. Dies gilt gleichermaassen für die Salzdiurese wie für die Coffeindiurese[1]). Die vorliegende Arbeit stellt also in dieser Hinsicht eine Erweiterung der damaligen physikalischen Befunde dar, indem sie auf chemischem Wege diese Verhältnisse — das Blutähnlicherwerden des Harnes mit zunehmender „Salzdiurese" bis zur reinen Filtration — verfolgt. Die von der Theorie geforderten Beziehungen wurden in allen Fällen gefunden.

Erwähnt muss noch werden, dass im Sinne einer objectiven Wiedergabe diese systematischen, d. h. nach einem vorher festgelegten Plane ausgeführten Versuche ohne Auswahl sämmtlich zur Veröffentlichung gelangen. Einmal war ich gezwungen, als nach innerlicher Darreichung von Wasser bei einem salzreichen Thier keine Diurese einsetzte, diesen Versuch zu wiederholen; sonst ist kein Versuch durch einen zweiten ersetzt worden. — Wenn ich nun einerseits durch schematisches Festhalten an der Versuchsanordnung möglichst objective Zahlenwerthe zu gewinnen bestrebt war, glaubte ich auf der anderen Seite bei der Auslegung der Ergebnisse meine subjective Anschauung geben zu dürfen. Dabei wurde die Ursache der Bromretention und der Verdrängung des Chlors durch das Brom in einer Beziehung dieser beiden Stoffe zur Niere gefunden, welche unabhängig von jeder Theorie der Harnabsonderung besteht.

Endlich sei hier noch die Bemerkung gestattet, dass sich nur am Thier solche Ausscheidungsverhältnisse bei verschiedenen Arten der Diurese studiren lassen, weil am Menschen z. B. eine Salzdiurese auch nur durch intravenöse Zufuhr einer Salzlösung sich erzeugen liesse, da nach innerer Aufnahme concentrirte Lösungen abführend wirken. Giebt man aber ganz verdünnte Lösungen ein, so resultirt eine Wasserdiurese. Ebenso lässt sich ein deutlicher Ausschlag durch innere Coffein- oder Diuretingaben nicht erzielen, weil bei gleichzeitiger Wasserenthaltung an Gesunden kaum eine Diurese eintritt, bei gleichzeitiger Wassergabe aber — etwa durch Trinken von viel Thee — eine Wasserdiurese zu Stande kommt, die durch das Diuretin nur sehr wenig beeinflusst wird.

III. Versuchsanordnung.

Als Versuchsthiere dienten Kaninchen, welche durch intravenöse Urethangaben narkotisirt waren. Es wurde zur Harngewinnung eine Blasencanüle angelegt, der Harn lief in einen kleinen Messcylinder. Die rechte Carotis wurde zur Blutdruckmessung verwandt, in die linke Vena jugularis wurden die Injectionen vorgenommen[2]). Vorher hatten die Thiere eine concentrirte NaBr-Lösung in die Ohrvene erhalten und zwar ent-

---

1) Kochsalzausscheidung und Gefässerweiterung: Löwi, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 53. S. 15. — Physikalische Grössen: Frey, Mechanismus der Coffeindiurese. Pflüger's Archiv. Bd. 115. S. 175. 1906.

2) Blutdruckmessung mit meinem Manometer. Pflüger's Archiv. Bd. 112. S. 98. Bd. 115. S. 194. — Einlauf mit der Anordnung. Ebenda. Bd. 120. S. 96. — Gefrierpunktsbestimmung mit dem Apparat. Ebenda. Bd. 112. S. 83.



weder direct vor der Operation mit dem Urethan gleichzeitig oder am Tage vorher. Die Harnmenge wurde alle 5 Minuten zugleich mit dem Blutdruck abgelesen. Wenn der untergestellte Messcylinder von 10 ccm voll war, wurde diese Portion zur Bestimmung des Gefrierpunktes und zur späteren Analyse beiseite gestellt, und das Sammeln des Harnes begann von Neuem. Zum Schluss wurden die Thiere aus der Carotis verblutet und zwar unmittelbar nach der letzten Ablesung. Das Blut wurde der spontanen Gerinnung überlassen und das sich abscheidende Serum zur Analyse verwendet. Wenn es irgend ging, wurde nur die erste Portion des Verblutungsblutes benützt, um Aenderungen der Zusammensetzung des Serums während der Verblutung zu entgehen. Es wurden immer 5 ccm zur Brombestimmung und 5 ccm zur Silbertitration verwandt. Wenn irgend möglich, wurden Doppelanalysen ausgeführt. Die Summen der Halogene wurden nach Eindampfen, Veraschen und Schmelzen mit Salpeter durch Fällen der salpetersauren Lösung mit überschüssigem Silbernitrat und Zurücktitriren mit Rhodanammon in Gegenwart von Eisenammonalaun bestimmt. Das Brom wurde gleichfalls nach Eindampfen, Veraschen und Schmelzen mit Salpeter in der Lösung dieser Schmelze bestimmt; und zwar wurde sie in kleinen Portionen Wasser gelöst, auf 40 ccm gebracht. Dann wurde nach Berglund durch Zusatz von 20 ccm 10proc. Kaliumpyrosulfates (dessen fünfter Theil mit Soda neutralisirt war) und Kaliumpermanganat das Brom in Freiheit gesetzt und mit einem Luftstrom durch drei Flaschen mit 10-, 5- und 2proc. Jodkalilösung 3 Stunden lang gesaugt, welche das Brom absorbirten und das Jod frei machten. Letzteres wurde durch Titration mit $^{n}/_{10}$ Natriumthiosulfatlösung in Gegenwart von Stärkekleister bestimmt. Dann wurde das gefundene Brom seinem Moleculargewicht entsprechend von der Summe der Halogene abgezogen und der Rest der Halogene als Chlor in Rechnung gestellt. Zahlreiche Controlanalysen ergaben die Brauchbarkeit dieser Bestimmung von Chlor und Brom nebeneinander. Alles Uebrige ist aus den Protokollen zu ersehen.

IV. Die diuretische Wirkung der NaBr-Lösung.

Allgemein wird eine diuretische Wirkung der NaBr-Lösung angenommen, über ihre Intensität gehen aber die Ansichten auseinander. Während Münzer[1]) davon spricht, dass Chlorid am stärksten diuretisch wirkt — die Salze wurden alle in 3proc. Lösung gegeben —, schreibt Haacke und Spiro[2]) dem NaBr ein abweichendes Verhalten in der diuretischen Wirkung anderen Salzen gegenüber zu. Wenn Natriumbromid schwächer harntreibend wirken würde als Kochsalz, so könnte darauf z. Th. eine geringere Ausscheidung zurückzuführen sein, freilich nur zum Theil; denn es könnte natürlich auch ohne jede diuretische Wirkung Bromid prompt eliminirt werden. Aber es wäre ein Unterschied in der diuretischen Wirkung dieser beiden Halogene insofern für die Frage der

1) Münzer, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 41. S. 74. 1898.

2) Haacke und Spiro, Hofmeister's Beiträge. Bd. II. S. 150. 1902.

Verdrängung des Chlors durch das Brom wichtig, als schon in dieser Richtung die Niere verschieden auf beide Stoffe reagiren würde.

a) Isotonische Lösungen.

Bei der verschieden schnellen Beibringung der isotonischen Lösungen ist ein Vergleich der diuretischen Wirkung der beiden Halogene erschwert. Wir sehen im ersten Versuch die Kochsalzlösung eine starke Harnflut veranlassen.

Versuch 1.

Kaninchen, weibl., 1650 g. 2 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	Harn		Bemerkungen
	ccm	Δ	
99	—	—	
97	0,2		
98	0,35		
98	0,4		
96	0,35		
98	0,3	— 2,41°	
96	0,4		
94	0,3		
91	0,55		
91	1,9	— 1,13°	
89	5,0		Einlauf von 320 ccm 1,0 proc. NaCl
96	8,85	— 0,77°	(Δ = —0,60°) in die Vena jugularis.
95	11,15	— 0,69°	
98	14,05	— 0,65°	Verblutet. Serum: Δ = — 0,595°.

Versuch 2.

Kaninchen, männl., 1400 g. Während der Operation Aether. Blasencanüle. Harnmenge einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	Harn		Bemerkungen
	ccm	Δ	
95	—	—	
92	0,15		
91	0,1		
97	0,15	— 1,14° (?)	
98	0,05		
93	0,15		
86	0,6	— 0,95°	
87	1,1		Einlauf von 245 ccm 1,6 proc. NaBr
88	1,65	— 0,83°	(Δ = —0,56°) in die Vena jugularis.
88	1,3	— 0,77°	(Vaguspulse).
0	—	—	Lungenödem. †.

Der Einlauf einer 1,6 proc. NaBr-Lösung dagegen hat nur eine geringe Zunahme der Harnmenge zur Folge. Allerdings war die Concentration etwas hypotonisch und solche Lösungen wirken im Allgemeinen schwächer (oder gar nicht) diuretisch, wie ich früher zeigen konnte. Ausserdem starb das Thier plötzlich an Lungenödem, so dass der Versuch für den Vergleich der diuretischen Wirkung der Salze eigentlich ausscheidet.

Im Sinne einer objectiven Wiedergabe der thatsächlichen Befunde habe ich aber geglaubt, ihn nicht auslassen zu dürfen.

In den folgenden Versuchen sind beide Male dieselben Mengen von Salz eingeflossen und zwar im ersten Versuch lief die NaCl-Lösung doppelt so schnell ein als im zweiten die NaBr-Lösung. In Folge dessen sehen wir auch die Harnmenge zuerst doppelt so gross werden, als im letzten Versuch, man könnte also die diuretische Wirkung beider Salze annähernd gleich setzen, wenn es erlaubt ist, in dieser Weise auf die diuretische Wirkung zu schliessen. Auf die Analysen des Harnes und Blutes ist dabei nicht allzuviel Werth zu legen, da sich die Verhältnisse zu complicirt gestalten, wenn wir die Halogenconcentration durch Einlauf von NaBr oder NaCl permanent ändern. Wir werden später sehen, dass sich dabei die Blutzusammensetzung nicht nur im Sinne einer Anreicherung durch den Einlauf ändert, sondern dass gleichzeitig ein Verschwinden von Halogen aus dem Blute stattfindet, so dass wir über die Zusammensetzung des Serums bei diesen Versuchen in keiner Weise orientirt sind.

Versuch 3.

Kaninchen, männl., 1750 g. 18 Stunden vorher 30 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene, 2 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten. In den 18 Std. 150 ccm Harn; $\Delta = -1{,}27^{0}$; NaBr = 0,3502 pCt; NaCl = 0,6607 pCt.

Blutdruck mm Hg	Harn		NaBr		NaCl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
92	—	—					
96	0,1						
102	0,05						
104	0,05						
103	0,05						
103	0,05						
100	7,1	$-0{,}73^{0}$	0,1545	0,0109	0,7509	0,0533	465 ccm 1 proc. NaCl ($\Delta = -0{,}60^{0}$) in die V. jugul.
104	14,0	$-0{,}64^{0}$ $-0{,}625^{0}$	0,1133 0,1339	0,0173	0,6744 0,6629	0,0936	Verblutet.

Serum I: $\Delta = -0{,}61^{0}$. NaBr = 0,1339 pCt. NaCl = 0,6629 pCt.
Serum II: $\Delta = -0{,}61^{0}$. BaBr = 0,1236 pCt. NaCl = 0,6486 pCt.

Versuch 4.

Kaninchen, männl., 1400 g. 2 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	Harn		NaBr		NaCl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
110	—	—					
108	0,15						
106	0,1	$-1{,}32^{0}$			1,45	0,0068	
95	0,2						
98	1,45						
92	5,0	$-0{,}76^{0}$	0,8034	0,0401	0,5651	0,0282	470 ccm 1,7 proc. NaBr
90	2,6	$-0{,}77^{0}$	1,0918	0,0283	0,4624	0,0120	($\Delta = -0{,}60^{0}$) in die
84	5,65	$-0{,}71^{0}$	1,1948	0,0675	0,2848	0,0160	Vena jugularis.
84	6,75	$-0{,}66^{0}$	1,0918	0,0736	0,3243	0,0218	Verblutet.

Serum: $\Delta = -0{,}61^{0}$. NaBr = 0,9270 pCt. NaCl = 0,1201 pCt.

b) Concentrirte Lösungen.

Im ersten Versuch bemerkt man nach der Injection einer 9proc. NaBr-Lösung nur eine geringe Diurese.

Versuch 5.

Kaninchen, weibl., 1700 g. 3 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	Harn ccm	Harn Δ	Bemerkungen
84	—	—	
77	0,1	—	
78	0,1	—	10 ccm 9proc. NaBr ($\Delta = -3{,}37^0$) in die Vena jugularis; $2^1/_2$ Minute.
84	0,7	} — 2,12°	
84	0,8		
86	0,4	—	
88	0,2	—	
86	0,15	—	

Wenn aber auch die Harnvermehrung absolut gering ist, so nimmt doch die Harnmenge auf das 8fache zu.

Versuch 6.

Kaninchen, männl., 1800 g. 2 g Urethan intravenös. Blasenkanüle. Harnmenge einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten. (Blasenharn $\Delta = -2{,}16^0$.)

Blutdruck mm Hg	Harn ccm	Harn Δ	Bemerkungen
108	—	—	
106	0,35	} — 1,33°	
106	0,2		
106	0,15		
106	0,2		
104	0,5		
105	0,5		
102	0,7	} — 0,83°	
102	0,7		
102	0,95	} — 0,79°	
102	0,65		10 ccm 9proc. BrNa ($\Delta = -3{,}37^0$) in die Vena jugularis ($2^1/_2$ Minute).
102	4,9	— 0,70°	
96	3,9	— 0,69°	
95	1,5	— 0,79°	
87	1,2	— 0,80°	10 ccm 5proc. NaCl ($\Delta = -2{,}91^0$) in die Vena jugularis ($2^1/_2$ Minute).
90	4,7	— 0,76°	
83	3,1	— 0,77°	
80	0,5	—	Aus der Carotis verblutet.

Blutserum: $\Delta = -0{,}64^0$.

In diesem Versuch versuchte ich hintereinander an demselben Thier die diuretische Wirkung von NaBr und NaCl festzustellen und zu vergleichen. Die Diurese nach der ersten Injection, der Bromidinjection, ist etwas grösser, als die nach der Chloridgabe, wohl deswegen, weil die erste Lösung etwas mehr Salz (der Gefrierpunktserniedrigung entsprechend) enthielt als die zweite. Und auf die Menge des injicirten Salzes kommt es an, nicht auf die Verwässerung des Blutes durch die Wasseranziehung



der concentrirten Lösung, wie Magnus[1]) beim Vergleich der diuretischen Wirkung von Glaubersalzlösung und Kochsalzlösung feststellte und ich[2]) später beim Studium der Diurese nach verschiedenen concentrirten Einläufen fand. Ein Mangel an verfügbarem Wasser dagegen kann nach meinen früheren Erfahrungen die zweite Diurese in obigem Versuch im Verhältniss zur ersten nicht herabgedrückt haben, sondern bei einer derartigen Versuchsanordnung ist noch am ehesten ein Vergleich in quantitativer Hinsicht möglich.

Ein erheblicher Unterschied in der diuretischen Wirkung des Bromnatriums und Chlornatriums kann jedenfalls nicht bestehen.

V. Die Diffusibilität von NaBr- und NaCl-Lösungen.

Bei der Beurtheilung der Concentration eines Stoffes im Harn ist die Kenntniss seiner Diffusibilität von Bedeutung, da wir wissen, dass bei Anwesenheit schwer diffusibler Körper wie Glaubersalz oder Zucker im Harn der Kochsalzgehalt des Harnes sehr gering ist (Lit. s. u.). Vom Standpunkt der Filtrations-Rückresorptionstheorie aus kann man sich das Verhalten so erklären, dass bei der allmählichen Eindickung des Glomerulusfiltrates beim Fliessen durch die Harncanälchen, bei der Concentrationsarbeit der Niere, zunächst die leicht diffundirenden Stoffe dem Concentrationsgefälle nachgeben und wieder zurück ins Blut wandern, während die schwer resorbirbaren Körper wie Glaubersalz und Zucker eine Anreicherung im Tubulus contortus erfahren. Auf diese Weise findet eine Verdrängung von Kochsalz aus dem Harn hinaus durch Zucker und Glaubersalz statt. Gleichgültig aber, wie diese Verdrängung zu Stande kommt, Thatsache ist, dass der Kochsalzgehalt des Harnes geringer ist, wenn ein schwer resorbirbarer Stoff darin enthalten ist, als ohne einen solchen. Es war daher von Wichtigkeit, festzustellen, ob bei der Verdrängung von Chlor durch Brom aus dem Blute, die zu einem Chlorverlust des Organismus führt, etwa ähnliche Verhältnisse in Frage kommen, und zwar hier in der Weise, dass Brom leichter diffusibel wäre als Chlor und auf diese Weise das Chlorid die Rolle des Zuckers in obigen Versuchen spiele, während das aus dem Harn ins Blut zurückgedrängte Bromid dem Kochsalz der erwähnten Versuche entspräche. Solche bessere Resorption des Bromions als des Chlorions zu vermuthen, lag um so näher, als Bolgar[3]), welcher auf Veranlassung von Kionka die Resorption des Bromids mit der des Chlorids im Hundedarm verglich, eine bessere Resorption von Brom fand. In den 4 Versuchen nach gleichzeitiger Einführung von äquivalenten Mengen NaBr und NaCl in isotonischer Lösung, also nach Einführung einer Lösung von 0,45 pCt. NaCl und 0,8 pCt. NaBr, welche bei — 0,55 bis 0,56° gefror, wurde in der oberen und unteren Darmschlinge resorbirt:

1) Magnus, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 44. S. 396. 1900.

2) Frey, Pflüger's Archiv. Bd. 120. S. 93. 1907.

3) Bolgar, Die Geschwindigkeit der Bromresorption im Darm. Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie. Bd. 20. p. 75. 1910.



Versuch	Resorbirt in pCt.	
	Br	Cl
I. oben	63	16
unten	92	73
II. oben	64	18
unten	81	60
III. oben	66	45
unten	81	68
IV. oben	94	54
unten	93	69

Man sieht also erstens, dass die unteren Schlingen die Salzlösung[1]) besser resorbiren, als die oberen, im Gegensatz zu Zuckerlösungen, welche, wie bekannt, oben besser zur Aufnahme kommen[2]) — und dass zweitens das Bromnatrium schneller verschwindet als Kochsalz. Nun ist aber die Durchgängigkeit der einen thierischen Membran nicht ohne Weiteres mit der einer anderen gleichzustellen, sodann kommen gerade bei dem Darm und den Membranen der Niere specifische Resorptionserscheinungen in Betracht, die einen Vergleich nicht zulassen. Auf der anderen Seite verhalten sich die Salze, „weil sie wohl am wenigsten in das Getriebe des Zelllebens hineingezogen werden" (Höber, Physikal. Chemie, I. Aufl., S. 190), am ehesten gleichartig verschiedenen Membranen gegenüber. Aber will man — ganz allgemein — die Diffusibilität an lebenden thierischen Membranen feststellen, so wird man gut thun, zum Studium wenig differenzirte Membranen zu verwenden und die dort gefundenen Thatsachen mit denen an specialisirten Membranen zu vergleichen, wie dies Cohnheim[3]) gethan hat. Ein zweiter Punkt verdient noch Berücksichtigung: Wenn im Darm aus einer Lösung, welche äquivalente Mengen Brom und Chlor enthält, das Bromid besser aufgenommen wird als das Kochsalz, so kann dies daran liegen — und liegt vermuthlich daran —, dass Kochsalz im Blut schon in beträchtlicher Concentration vorhanden ist und zwar in höherer als im Darm, dass also das Concentrationsgefälle nach dem Darm zu gerichtet ist, während das Bromid ins Blut hinein diffundiren muss, weil letzteres kein Brom enthält. Dies zwingt uns aber, wollen wir die Diffusionsbedingungen der beiden Salze vergleichen, dazu, die Wanderungsbedingungen gleich zu gestalten, und da wir das Blut nicht kochsalzfrei machen können, gleichzeitig für die Anwesenheit

1) Siehe auch Omi, Resorptionsversuche an Hunden mit Dünndarmfisteln. Pflüger's Archiv. Bd. 126. 1908. — Vermuthlich hängt dies mit der Kochsalzsecretion des Dünndarms zusammen, die oben grösser ist als unten (Frey, Die Kochsalzausscheidung im Dünndarm. Pflüger's Archiv. Bd. 123. S. 515. 1908).

2) Röhmann, Ueber Secretion und Resorption im Dünndarm. Pflüger's Archiv. Bd. 41. S. 411. 1887. — Nagano, Zur Kenntniss der Resorption einfacher, im Besonderen stereoisomerer Zucker im Dünndarm. Ebenda. Bd. 90. S. 389. 1902. — Röhmann und Nagano, Ueber die Resorption und fermentative Spaltung der Disaccharide im Dünndarm des ausgewachsenen Hundes. Ebenda. Bd. 95. S. 533. 1903. — Frey, Ueber Dünndarmresorption. Biochem. Zeitschr. Bd. 19. S. 509. 1909.

3) Cohnheim, Ueber die Resorption im Dünndarm und der Bauchhöhle. Habilitationsschrift. Heidelberg 1898.



von Bromid im Blute zu sorgen. Dies ist gerade bei diesem Stoff möglich, wir können eine immerhin beträchtliche Concentration von NaBr im Blute herstellen. Die ideale Versuchsanordnung wäre demnach die, dass man durch Injection einer Bromnatriumlösung ins Blut daselbst die Concentration von Brom- und Chlorionen gleich machte und dann in das Peritoneum eine Lösung einführte, die ebenfalls gleich viel Brom- und Chlornatrium enthielte. Eine solche Lösung würde auch unter diesen Bedingungen zur Aufnahme kommen, da wir wissen, dass eine isotonische Kochsalzlösung, wenn auch langsam, vom Peritoneum resorbirt wird. Es müssten denn also Unterschiede in der Resorptionsgrösse der Ausdruck der verschiedenen Diffusibilität der beiden Halogene sein.

Ich habe nun in den folgenden Versuchen zwar keine Gleichheit der Procente von NaBr und NaCl im Blute erreichen können, in den ersten zwei Versuchen war mehr Br als Cl, im letzten dagegen mehr Cl als Br im Blute vorhanden, als ich am Schlusse des Versuches das Blutserum untersuchte. Aber aus dem Vergleich der Resorptionsgrösse lässt sich doch ein Schluss ziehen.

Versuch 7.

Kaninchen, 1600 g. 2 g Urethan. 40 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene. Resorption im Peritoneum. Dauer 1 Stunde. Am Schluss verblutet.

	Flüssigkeit		NaBr		NaCl		Resorbirt in pCt.	
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	NaBr	NaCl
Eingeführt	50	— 0,55°	0,5500	0,2750	0,5500	0,2750	—	—
Erhalten	30	— 0,71°	0,7004	0,2101	0,4825	0,1447	—	—
Serum	—	— 0,73°	0,5665	—	0,3795	—	—	—
Resorbirt	20	—	—	0,0649	—	0,1303	23	47

Versuch 8.

Kaninchen, 1700 g. 2 g Urethan. 40 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene. Resorption im Peritoneum. Dauer 1 Stunde. Am Schluss verblutet.

Eingeführt	50	— 0,54°	0,5500	0,2750	0,5500	0,2750	—	—
Erhalten	35	— 0,72°	0,7622	0,2667	0,4486	0,1570	—	—
Serum	—	— 0,74°	0,6180	—	0,3203	—	—	—
Resorbirt	15	—	—	0,0083	—	0,1180	3	42

Versuch 9.

Kaninchen, männl., 1500 g. 1,4 g Urethan und 25 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene. Resorption im Peritoneum. Dauer 1 Stunde. Am Schluss verblutet.

Eingeführt	50	— 0,58°	0,6798	0,3399	0,5749	0,2874	—	—
Erhalten	40	— 0,67°	0,4944	0,1977	0,5396	0,2158	—	—
Serum	—	—	0,3296	—	0,4329	—	—	—
Resorbirt	10	— 0,67°	—	0,1422	—	0,0716	41	24

Im ersten Versuch wurde eine beträchtliche Menge der Flüssigkeit von der Bauchhöhle resorbirt, von gelöstem Stoff mehr Chlor als Brom, vermuthlich, weil Brom in gleicher Concentration im Blute vorhanden



war, wie in der eingeführten Lösung, während Chlor dem Concentrationsgefälle entsprechend ins Blut übertreten musste. — Im zweiten Versuch war die Concentration des NaBr im Blute höher als im Peritoneum, das Gefälle war also in die Bauchhöhle hinein gerichtet; hier ist so gut wie nichts von Brom resorbirt worden. Grosse Mengen von Kochsalz sind dagegen aus der concentrirten Lösung in das kochsalzärmere Blut übergetreten. — Anders im letzten Versuch: Hier enthielt das Serum an beiden Halogenen weniger als die eingeführte Lösung und so wurden beide Stoffe reichlich resorbirt. Der Unterschied der Concentration war für Brom grösser als für Chlor und entsprechend diesem grösseren Concentrationsgefälle haben auch grössere Mengen von Brom die Peritonealflüssigkeit verlassen.

Es folgen also die Resorptionserscheinungen im Peritoneum nach Einbringen von Lösungen, welche gleich viel Br und Cl enthalten, den Diffusionsgesetzen hinsichtlich der Grösse der Aufnahme und ein Unterschied in der Diffusionsgeschwindigkeit zwischen Bromid und Chlorid hat sich nicht ergeben.

VI. Die Brom- und Chlorconcentration im Blutserum nach intravenösen NaBr-Injectionen.

Es ist bekannt, dass die Hauptmenge des injicirten oder aufgenommenen NaBr im Blute sich vorfindet, und es ist daher bei der langsamen Ausscheidung des Bromides durch die Nieren zu erwarten, dass die Concentration des NaBr längere Zeit im Blute annähernd constant bleibt. Wenigstens für die Dauer eines Diureseversuches, wie sie hier in Betracht kommen, kann man im Allgemeinen die Concentration des Blutserums an Cl und Br als constant annehmen, wenn einige Zeit nach der intravenösen NaBr-Injection verflossen ist. Kurz nach der intravenösen Injection von concentrirten Lösungen aber muss insofern eine Verschiebung der Blutbestandtheile eintreten, als das Blut, wie bekannt, (sozusagen) dahin strebt, in erster Linie [Bönniger[1])] seinen osmotischen Druck constant zu halten, der durch die concentrirte Lösung plötzlich erhöht wurde, dann aber auch die Einzelconcentration der gelösten Stoffe auf ein constantes Niveau — eben das normale — zu bringen. Durch die Injection einer concentrirten 9proc. NaBr-Lösung ($\Delta = -3{,}37^{0}$), die ausschliesslich verwendet wurde, wird ein Einstrom von Wasser aus den Geweben ins Blut hinein herbeigeführt, eventuell auch ein Hinausdrängen von festem Stoff aus dem Blutserum, von festem Stoff, der in den Zellen zur Aufnahme gelangen kann. Dass solche Depots für Wasser und Salz vorhanden sind, hat neuerdings Magnus[2]) nachgewiesen.

Eine solche Veränderung des Blutserums findet naturgemäss am stärksten kurz nach der Injection statt, während nach Ablauf einer Nacht ein Ausgleich geschaffen ist, der nur noch durch die Nierenthätigkeit eine allmähliche Aenderung erfährt. Im Allgemeinen geht, wie bekannt,

1) Bönniger, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 4. S. 414. 1907.

2) Wahlgren, Ueber die Bedeutung der Gewebe als Chlordepots. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 61. S. 97. 1909.



ein solcher Ausgleich sehr schnell von Statten, auch bei groben Eingriffen ist in kurzer Zeit wieder ein annähernder Normalzustand geschaffen. Da ich aber die Hälfte der Versuche 10—15 Minuten nach der NaBr-Injection begann, eine Zeit, welche zum Aufbinden des Thieres, zum Anlegen der Blasencanüle und der Armirung der Carotis und Vena jugularis mit Canülen erforderlich war, so war in diesen Versuchen mit einer Aenderung der Concentration an Br und Cl im Serum noch zu rechnen. Und wir müssen natürlich bei allen Versuchen, welche sich mit dem Mechanismus der Ausscheidung beschäftigen, über die Concentration der Stoffe im Blutserum orientirt sein, wollen wir z. B. Schlüsse auf eine eventuelle Filtration ziehen. Wenn ich also in allen Versuchen die Zusammensetzung des Blutserums an Halogenen zum Schluss bestimmte, so können wir zwar dem letzten unmittelbar vor der Blutentnahme erhaltenen Harn diese Werthe als Blutwerthe gegenüberstellen, nicht aber den Zahlen von Br und Cl, die vielleicht vor 1 Stunde genommen wurden. Da es nun nicht angängig war, in jedem Versuch durch eine Blutentnahme vor dem Versuch eine Br- und Cl-Bestimmung zu ermöglichen, weil die Diurese durch diesen Blutverlust zu stark leidet, war ich gezwungen, in speciellen Versuchen die Aenderung der Halogenconcentrationen zu ermitteln. Alle Versuche erst längere Zeit nach der intravenösen Bromidgabe anzustellen, war nicht angängig, wollte man nicht auf den Vortheil verzichten, durch einfache Injection von NaBr-Lösung ein „salzreiches“ Thier zu bekommen. Von einem Salzreichthum oder Halogenreichthum dieser Thiere schlechtweg zu sprechen, d. h. diesen Begriff auch auf das Chlornatrium auszudehnen, ist gerechtfertigt, da die Thiere unter solchen Verhältnissen im Harn einen höheren Kochsalzgehalt aufweisen, als in ihrem Blutserum. Als salzarme Thiere dienten auf der anderen Seite Thiere, welche längere Zeit nach der NaBr-Injection zum Versuch kamen und währenddessen als Nahrung Runkeln bekommen hatten. Dadurch hatte ihr Harn einen geringeren Gehalt an Kochsalz als ihr Blutserum; also hielt die Niere im Vergleich zum Wasser das Kochsalz zurück. Trotzdem war natürlich ihr Harn in der Gesammtheit der gelösten Stoffe concentrirter als ihr Blut, enthielt also andere Salze als Kochsalz — nämlich die anorganischen Abbauproducte — und die speciellen organischen Schlacken des Stoffwechsels in reichem Maasse.

Wenn wir bei der nachgewiesenen Substitution des Chlors durch das Brom im Blute wissen, dass längere Zeit nach einer intravenösen NaBr-Injection das Blut normalen Halogengehalt aufweisen wird und dass nur an Stelle des Chlornatriums z. Th. das Bromnatrium getreten ist, so werden wir zunächst nach der Injection einen normalen NaCl-Gehalt von 0,6 pCt. erwarten und ausserdem einen bestimmten NaBr-Gehalt, entsprechend der injicirten Dosis. Zwischen diesen beiden Zeitpunkten wird es nun vorkommen, dass der Halogengehalt im Ganzen etwas vermehrt ist und dass sich NaCl und NaBr beide zu einem bestimmten Theile im Blute vorfinden. Wir wissen aber nicht, in welchem Verhältniss beide Stoffe zu einander im Blute vorhanden sind, und wir wissen nicht, ob diese beiden Stoffe in gleichem Verhältniss aus dem Blute herauswandern. Wenn wir also ebensoviel NaBr ins Blut bringen, wie das-



selbe Kochsalz enthält, so ist zuerst gleich viel von beiden Stoffen im Blut. Wird nun das Plus an Halogenen in der Weise in die Gewebe wandern, dass 50 pCt. Cl und 50 pCt. Br austritt, damit wieder der normale Halogengehalt hergestellt wird[1])? Da das Brom zum grossen Theil frei gelöst im Blute bleibt, wenn man es dauernd dem Körper zuführt, so kann man vermuthen, dass das Chlor in grösserem Ausmaass das Blut verlässt, als das Brom. Dies ist in der That der Fall. Da wir uns mit der Ausscheidungsgrösse der beiden Halogene befassen wollen, so ist es von Bedeutung, zu wissen, ob etwa ihr gegenseitiges Verhältniss sich im Blute verschiebt. Eine solche Verschiebung werden wir gleich kennen lernen. Zuerst ist reichlich Chlor im Blute, dann wandert mehr Chlor als Brom in die Gewebe und so kann es vorkommen, dass zuerst das Blutserum mehr Chlor enthält als Brom, später können sich die Verhältnisse umkehren.

Versuch 10.

Kaninchen, männl., 2200 g. 3 g Urethan und 50 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene. Nach 10 Minuten verblutet. Serum: $\Delta = -0{,}76^{0}$; NaBr = 0,5768 pCt.; NaCl = 0,4333 pCt.

Man sieht aus diesem Versuch, dass kurz nach der Injection die Summe beider Halogene grösser ist, als dem normalen Kochsalzgehalt entspricht. Ebenso weist die Gesammtconcentration, am Gefrierpunkt gemessen, einen höheren Werth auf. Aber es hat doch schon innerhalb der 10 Minuten, welche nach der NaBr-Gabe verflossen sind, ein recht erfolgreiches Ausgleichbestreben eingesetzt.

Versuch 11 s. nebenstehend.

Auch dieser Versuch zeigt, dass schon 15 Minuten nach der Injection der NaBr-Lösung ein theilweiser Ausgleich stattgefunden hat, das Blutserum gefriert nur etwas tiefer als in der Norm, der Kochsalzgehalt ist gegen die normalen 0,6 pCt. gesunken und der NaBr-Gehalt des Serums hat sich auf ein Niveau eingestellt, welches sich nach einer Stunde nicht geändert hat. Dagegen hat nach einer Stunde der Kochsalzgehalt weiter abgenommen. Betrachtet man den Gehalt an Halogenen im Harn, so sieht man, dass der recht spärliche Harn mehr NaCl als NaBr enthält. (Denn — wie später begründet werden wird — erst am Ende des Versuches sind beide Halogenwerthe, in Procenten ausgedrückt, annähernd gleich.) Wichtig für die Beurtheilung der späteren Versuchsergebnisse ist aber, dass Anfangs, d. h. kurz nach der Injection der NaBr-Lösung, der Kochsalzgehalt im Blutserum höher ist, als der Gehalt an Natrium-Bromid, dass aber später sich die Verhältnisse umkehren! Am Schlusse des Versuches ist annähernd gleich viel Kochsalz wie Bromnatrium im Blutserum vorhanden, sogar etwas mehr Bromnatrium. Wir werden diesen Verhältnissen später noch öfters begegnen.

1) In die Blutkörperchen tritt Brom in gleicher Weise wie Chlor ein, was Bönniger (Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 7. S. 556. 1909) neuerdings constatirte.



Versuch 11.

Kaninchen, männl., 2600 g. 3 g Urethan und 50 ccm 9proc. NaBr-Lösung intravenös. Für einen Augenblick etwas Nackensteifigkeit. Blasencanüle. Rechte Carotis mit Canüle. Ablesungen alle 5 Minuten. Erste Ablesung (zweite Zeile) 15 Minuten nach der intravenösen Injection.

Blutdruck mm Hg	Harn		Harn		Serum			Bemerkungen
	ccm	Δ	NaBr pCt.	NaCl pCt.	Δ	NaBr pCt.	NaCl pCt.	
					— 0,73°	0,4120	0,5062	Entnahme von 25 ccm Blut.
110	—	—						
114	0,5							
—	0,35							
116	0,2							
120	0,2							
geronnen	0,05							
	0,1							
	0,1							
	0,1	— 1,71°	1,0011	1,2598				
	0,1							
	0,0							
	0,2							
	0,25							
	0,25							
	0,25							
	0,4							
	0,45							Verblutet.
					— 0,70°	0,4120	0,4064	Serum: Port. I.
						0,4120	0,4064	„ „ II.

Es findet also kurz nach der Bromnatriuminjection eine Abnahme von Chlorid im Blutserum statt. (Diese hier nach intravenösen Gaben von NaBr beobachtete Verdrängung des Chlors aus dem Blute hat mit der sogen. Substitution des Cl durch das Br insofern nichts zu thun, als letztere auch nach längerer Zufuhr kleiner Bromgaben innerlich auftritt und demgemäss von der langsamen Ausscheidung durch die Niere abhängt.)

VII. Die Brom- und Chlorausscheidung durch die Niere in ihrer Beziehung zur Concentration des Blutserums an diesen Stoffen.

a) Bei normaler Harnmenge.

In einem Vorversuche habe ich an einem mit Runkeln gefütterten Thier die Ausscheidung des NaBr und NaCl nach einer einmaligen Gabe von NaBr verfolgt. Man sieht daraus die bekannte sehr langsame Ausscheidung des Broms. Gleich nach der Injection geht auch die Chlorausscheidung in die Höhe. Und zwar hat nicht nur die absolute Kochsalzausscheidung zugenommen, sondern auch die procentuale auf mehr als das Doppelte. Es handelt sich also um „Ausschwemmung“ durch die Salzdiurese.

Versuch 12.

Kaninchen, 1600 g. Runkeln. Am Beginn des dritten Tages 40 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene.



Tag	Stunden	Harn			Na Cl			Na Br		
		ccm pro Tag	Δ in Grad	ccm pro Std.	pCt.	g pro Tag	g pro Std.	pCt.	g pro Tag	g pro Std.
I.	—	273	— 0,80	11,375	0,31	0,8463	0,0352	—	—	—
II.	—	305	— 0,91	12,703	0,35	1,0675	0,0444	—	—	—
III.	6	[85]	— 0,94	14,166	0,7296	—	0,1033	0,7416	—	0,1050
	18	[220]	— 0,96	12,222	0,4354	—	0,0532	0,3605	—	0,0440
	—	305	—	—	—	1,5779	—	—	1,4230	—
IV.	—	232	—	9,666	0,2380	0,5521	0,0200	0,1442	0,3345	0,0139
V.	—	365	— 0,75	15,208	0,1997	0,8289	0,0303	0,1030	0,3759	0.0156
VI.	—	230	— 0,81	9,208	0,1830	0,4209	0,0168	0,0824	0,1895	0,0075
VII.	—	182	— 1,05	7,583	0,1930	0,3512	0,0158	0,0824	0,1499	0,0062
VIII. } IX. }	—	204	— 1,01	8,350	0,2046	0,4173	0,0170	0,0618	0,1260	0,0051
X.	—	180	— 0,80	7,5	0,1962	0,3531	0,0147	0,0412	0,0746	0,0030
XI.	—	110	— 0,94	4,583	0,3359	0,3694	0,0153	0,0515	0,0566	0,0094

Daraus geht hervor, dass eine Bromgabe zu einer Chlorausscheidung führt, der Harn des Thieres, welcher vorher die Hälfte Kochsalz enthielt als das normale Blutserum des Thieres, weist kurz nach der Injection (6 Stunden) mehr NaCl auf als das Serum eines normalen Thieres. Die dabei auftretende Diurese ist, nach dem 6-Stundenwerth gemessen, recht gering und macht sich am andern Tage durch eine Verminderung der Harnmenge geltend. Es ist daher nothwendig, bei Diureseversuchen in kurzen Abständen die Ausscheidungsverhältnisse zu studiren, die Diurese wäre natürlich viel grösser gewesen, wenn beispielsweise $^1/_2$ stündlich oder in 5 Minuten-Perioden nach der NaBr-Injection die Messungen ausgeführt wären, was ja in einem solchen Versuch nicht geht und auch nicht nothwendig ist; denn er wurde zu dem Zweck angestellt, festzustellen, wielange der Salzreichthum bei Runkelkost nach einer NaBr-Injection anhält (was in technischer Hinsicht für die folgenden Versuche von Wichtigkeit war). Aber es scheint, wie auch noch Veröffentlichungen der letzten Zeit lehren, nothwendig, immer wieder darauf hinzuweisen, dass Tageswerthe bei Diureseversuchen kein richtiges Bild der wahren Verhältnisse liefern und dass wir nur nach Beobachtungen in kurzen Intervallen ein Urtheil über den Mechanismus der Nierenthätigkeit fällen können, was freilich mit erheblicher Mühe verknüpft ist.

Es führt also — und das ist das Wesentliche, was dieser orientirende Versuch lehrt — eine NaBr-Gabe zu einer vermehrten Kochsalzansscheidung, macht aus einem salzarmen Thier, was mehr Wasser mit dem Harn entlässt als Kochsalz — seinem Blutserum gegenüber — ein kochsalzreiches Thier, das mit dem Lösungsmittel spart und einen höheren Kochsalzgehalt im Harn aufweist, als seiner Blutconcentration entspricht.

Schon am zweiten Tage aber nach der Bromnatriumgabe hat die Runkelkost wieder dazu geführt, dass das Kaninchen salzarm geworden ist, die Summe der Halogene im Harn ist unter den (vermuthlich) normalen Halogengehalt des Blutserums gesunken. Wir können also, wollen wir kochsalzarme Thiere zum Versuch haben, die Bromausscheidung kochsalzarmer Thiere schon am nächsten Tage nach der NaBr-Gabe studiren.



Ich gehe nun zu den eigentlichen Versuchen der Brom- und Chlorausscheidung über.

Salzreiches Thier. Normale Harnmenge.

Versuch 13.

Kaninchen, 1600g. 3g Urethan und 40 ccm 9proc. NaBr in die Ohrvene. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	Harn		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
100	—	—					
106	0,15						
102	0,1						
106	0,25						
106	0,1						
110	0,15						
108	0,1						
114	0,15						
101	0,2						
112	0,2						
118	0,15						
110	0,2	— 1,69°	0,6386	0,001468	0,7976	0,001834	
112	0,35						
114	0,25						
108	0,2						
106	0.15						
105	0,25						
114	0,25						
113	0,5						
108	0,3						
106	0.4						
108	0,4						
112	0,4						
110	0,4						
108	0,4						
109	0,4						
110	0,4						
104	0,45	— 1,49°	0,4532	0,001948	0,5827	0,002505	
102	0,35						
100	0,4						
100	0,4						
100	0,5						
100	0,55						
100	0,5						Verblutet.

Serum: $\Delta = -0{,}73^{\circ}$; NaBr = 0,3914 pCt.; NaCl = 0,3981 pCt.

Hier ist am Schluss des Versuchs im Blutserum Gleichheit der Prozente Bromnatrium und Chlornatrium eingetreten. Da der Versuch kurz nach der Injection von Bromnatrium angestellt wurde, so können wir nach dem vorhergehenden Versuch annehmen, dass auch hier während der Beobachtung der Diurese noch etwas mehr Chlornatrium im Blute war als am Schlusse der Diurese. Dann wäre also auch das gegenseitige Verhältniss der beiden Halogene im Harn ganz conform dem gegenseitigen Verhältniss im Blute. Beide Stoffe sind im Harn in höherer Concentration als im Blute, aber ihr gegenseitiges Verhältniss entspricht

dem im Blute. Wir werden sehen, dass diese Auslegung richtig ist, dass sich dieser Befund in allen Versuchen wiederfindet.

Salzarmes Thier. Normale Harnmenge.

Versuch 14.

Kaninchen, weibl., 2200 g. 18 Stunden vorher 50 ccm 9proc. NaBr in die Ohrvene. Als Futter Runkeln. 2 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten. Blasenharn: $\Delta = -0{,}75^0$; NaBr = 0,1339 pCt.; NaCl = 0,2039 pCt.

Blutdruck mm Hg	Harn		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
132	—	—					
133	0,05						
133	0,1						
130	0,15						
130	0,25						
134	0,3						
136	0,45						
140	0,35	— 1,10°	0,1442	0,000576	0,2180	0,000872	
136	0,35						
114	0,5						
122	0,5						
120	0,65						
123	0,75						
118	0,75						
125	0,75						
120	1,0						
119	0,75						
123	1,25	— 1,10°	0,1442	0,001320	0,1582	0,001449	
110	0,75						
115	1,0						
119	0,85						
113	1,1						
110	0,8						
108	1,05	— 1,16°	0,1030	0,000960	0,1814	0,001692	
106	1,0						
105	0,8						
104	1,15						
111	0,85						
110	0,8	— 1,20°	0,0927	0,000945	0,1373	0,001400	
108	1,1						
106	1,0						Verblutet.

Serum: $\Delta = 0{,}68^0$; NaBr = 0,2369 pCt.; NaCl = 0,3055 pCt.

Hier ist während des ganzen Versuchs weniger Brom im Harn als im Blut, dessen Concentration wir für die Dauer des Versuchs als constant ansehen können, wie oben auseinandergesetzt wurde. Es handelt sich also gewissermassen um ein bromidarmes Thier, das mit dem Harn weniger Br ausscheidet, als der Wassermenge nach der Blutzusammensetzung entsprechen würde, es spart also mit NaBr geradeso wie ein kochsalzarmes Thier mit NaCl spart. Und um ein solches handelt es sich auch hier, denn das Thier spart auch an Chlorid. Die 5 Analysen des Br- und Cl-Gehaltes des Harnes weisen das gleiche Verhalten auf wie die Analysen des Blutserums: die Prozente Chlornatrium sind etwas

höher als die Prozente Bromnatrium im Harn und im Blutserum. Es scheint also — wenn diese Befunde sich im folgenden bestätigen — das Chlor und Brom sowohl in derselben Weise ausgeschieden zu werden wie auch quantitativ in gleicher Grösse, und zwar — in ihrem gegenseitigen Verhältniss — dem Gehalt im Blutserum entsprechend. Nach der Filtrationstheorie würde man sagen, beide Halogene werden filtrirt und dann in demselben Ausmaass zurückresorbirt.

b) Bei der Coffeindiurese.

Wollen wir genaueren Aufschluss darüber erhalten, auf welche Weise Stoffe durch die Niere ausgeschieden werden, so müssen wir ihre Ausscheidung bei den verschiedenen Diuresen vergleichen. Man muss nun, wie ich[1]) früher zeigte, zwei Formen der Diurese unterscheiden, eine Glomerulusdiurese, die auf vermehrter Abscheidung im Glomerulus beruht und zwar durch Gefässerweiterung, und einer Diurese von Seiten der Tubuli, welche auf eine Abscheidung von Wasser daselbst zurückzuführen ist. Durch Erweiterung der Glomerulusgefässe findet eine vermehrte Abscheidung einer Flüssigkeit statt, welche dem Blutserum sehr ähnlich zusammengesetzt ist, ein Filtrat des Blutserums ist; dadurch wird der Harn blutähnlicher. Dabei wird — betrachtet man die Gesammtconcentration — der Harn weniger concentrirt, als er vorher in der Norm war, aber diese Verdünnung geht nur bis zu einer gewissen Grenze, der Concentration des Blutserums. Bei der Wasserdiurese dagegen wird der Harn — durch Hinzufügen von Wasser in den Tubulis zum Glomerusfiltrat — verdünnter und gleichzeitig vermehrt. Aber die Verdünnung des Harnes geht weit unter die Concentration des Blutes herab. Und die Verdünnung des Harnes ist hierbei die Ursache der Harnvermehrung, während bei der Glomerulusdiurese die Verdünnung quantitativ viel geringer ist; die Zunahme der Harnmenge ist nicht bedingt durch die Verdünnung, sondern durch vermehrtes Absondern des Glomerulus. In welcher Weise man die Menge des Glomerulusfiltrates, des „provisorischen Harnes" berechnen kann, habe ich früher gezeigt.

Wenn man nun nicht nur die Gesamtconcentration des Harnes mit der des Blutes vergleichen, sondern auch in chemischer Beziehung das Blutähnlicherwerden des Harnes mit steigender Glomerulusdiurese darthun will, so ergeben sich für diese Anschauung noch andere Forderungen, die erfüllt sein müssen, wenn die Filtrations-Rückresorptionstheorie zu Recht besteht. Es muss nämlich das Blutähnlicherwerden sich in verschiedener Richtung äussern, wenn man ein salzreiches Thier mit einem salzarmen vergleicht. Die Harne beider Thiere sind bei normaler Harnmenge concentrirter und werden während der Glomerulusdiurese verdünnter bis zur Blutconcentration. Dabei muss der Harn des salzreichen Thieres, der einen höheren Procentsatz an Kochsalz aufweist als das Blutserum desselben, mit steigender Diurese seinen Kochsalzgehalt vermindern. Die Kochsalzprocente im Harn des salzarmen Thieres aber

1) Frey, Der Mechanismus der Salz- und Wasserdiurese. Pflüger's Archiv. Bd. 112. S. 71. 1906.



müssen während der Diurese steigen. Dann wird in beiden Fällen der Harn blutähnlicher, wie es die Theorie von der Glomerulusdiurese fordert. Auf der Höhe der Diurese muss dann beim kochsalzreichen und kochsalzarmen Thier gleich viel NaCl im Harn sich vorfinden als im Blutserum. Um diese Dinge zu erweisen, habe ich die Thiere auf der Höhe der Diurese verblutet und so in diesem Augenblick die Concentration des Blutserums an Br und Cl ermittelt. Auf diese Weise wurde die Frage nach dem Blutähnlicherwerden des Harnes mit steigender Diurese für jede Art der Diurese (Coffein-, Natriumnitrat-, Zucker-, Glaubersalz-Diurese) am salzreichen und salzarmen Thier geprüft. Dabei ist zu bemerken, dass die Gipfel der Glomerulusdiurese, wo ein reines Blutfiltrat (nach dem $\triangle$ beurtheilt) zur Absonderung kommt, bei den Coffeindiuresen nicht erreicht wird und nur bei den extremen Salzdiuresen beobachtet wird, wie ich dies früher bei Feststellung der Gefrierpunkte des Harnes schon beschrieben habe. Die Salzdiurese sowohl wie die Coffeindiurese verlaufen beide nach dem Typus der „Salzdiurese", sind also Glomerulusdiuresen.

Betrachtet man nicht den Gehalt des Harns an festen Stoffen, welcher also mit steigender „Salzdiurese" sich dem Gehalt der Stoffe im Blutserum nähern soll, sondern die absoluten Mengen Salz in einer gewissen Zeit (in meinen Versuchen 5 Minuten), so nimmt die absolute Salzmenge im Harn wegen der Zunahme des Harnes selbst zu, und zwar wird beim salzreichen Thier die absolute Menge Salz während der Glomerulusdiurese grösser — bei sinkendem Procentgehalt, beim salzarmen Thier nimmt die absolute Menge zu — und gleichzeitig auch der Procentgehalt. Wir werden sehen, dass diese Forderungen der Filtrationstheorie in allen Versuchen erfüllt sind.

Betrachten wir zunächst die Coffeindiurese, welche bekanntlich mit Gefässerweiterung der Niere einhergeht [Löwi[1]) und Schlayer[2])] und auch nach dem Verhalten der Harnconcentration als Glomerulusdiurese anzusehen ist [Frey[3])]. Dass bei der Coffeindiurese die absolute Menge Kochsalz vermehrt ist, hat schon Löwi gezeigt. Neuerdings ist dann von Grünwald[4]) gefunden worden, dass auch beim kochsalzarmen Thier, dessen Harn chloridfrei ist, Diuretin wieder Kochsalz in den Harn zu treiben vermag.

Salzreiches Thier. Coffeindiurese.

Versuch 15.

Kaninchen, männl., 1550 g. 30 ccm 9proc. NaBr in die Ohrvene; 2,66 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

1) Löwi, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 53. S. 15. 1905.
2) Schlayer, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 90 u. 91. 1907.
3) Frey, Pflüger's Archiv. Bd. 115. S. 175. 1906.
4) Grünwald, Beiträge zur Psychologie und Pharmacologie der Niere. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 60. S. 360. 1909.



Blutdruck mm Hg	Harn ccm	Harn Δ	Na Br pCt.	Na Br g	Na Cl pCt.	Na Cl g	Bemerkungen
96	—	—					
96	0,45						
94	0,15						
92	0,2						
92	0,2						
92	0,2						
94	0,25						
92	0,3	— 1,36°	0,4326	0,0018	0,5744	0,0024	
91	0,4						
91	0,4						
90	0,6						
85	0,7						
86	0,8						
85	0,85						
81	1,05						
82	0,7						
80	0,75						
82	0,55	— 1,09°	0,3399	0,0025	0,5268	0,0039	
80	0,9						
84	0,65						
84	0,65						
82	1,05	— 0,86°	0,2884		0,4760		5 ccm 5 proc. Coff. natr. salicyl. in die V. jug. Blutdruck sinkt bis 60.
				0,0093		0,0147	
90	5,75	— 0,81°	0,309		0,4644		
74	2,6						Verblutet.

Serum: $\Delta = 0,67°$; NaBr = 0,2884 pCt.; NaCl = 0,3763 pCt.

Die am Schluss ermittelten Werthe der beiden Halogene im Blutserum zeigen, dass mehr Chlorid darin enthalten ist als Bromid. Dasselbe Verhalten weist auch der Harn während des ganzen Versuches auf: stets ist er reicher an Kochsalz als an Bromnatrium. Das anfängliche Sinken des Kochsalzgehaltes im Blutserum nach der Bromnatrium-Injection hat sich anscheinend nieht geltend gemacht, wohl weil die Gabe von NaBr nicht sehr gross war und der Ausgleich daher schneller eintrat. Anfangs ist im Harn mehr Bromid als im Blute, und es ist auch der Kochsalzgehalt des Harnes höher als der des Blutes. Während der Coffeindiurese sinkt der Br- und Cl-Gehalt im Harne und zwar beim Br bis auf den des Blutserums, beim Chlor nicht ganz so weit. Es ist also der Harn in Bezug auf seinen Gehalt an Br und Cl während der Coffeindiurese blutähnlicher geworden. Ausserdem ist das gegenseitige Verhältniss von Br zu Cl im Harn und im Blutserum gleich, immer ist etwas mehr Cl als Br im Harn, geradeso wie auch im Blut mehr Cl als Br zu finden ist. Es verläuft also dem Sinne nach die Br-Ausscheidung wie die Chlorausscheidung, nimmt der eine Stoff ab, so thut es auch der andere, und ausserdem findet das gegenseitige Verhältniss beider Halogene im Harn sein Ebenbild in dem gegenseitigen Verhältniss im Blutserum.

Salzarmes Thier. Coffeindiurese.

Versuch 16.

Kaninchen, weiblich, 1900 g schwer. 18 Stunden vorher 50 ccm 9procentiges NaBr intravenös. Als Futter Runkeln. 2 g Urethan intravenös. Blasencanüle.

Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	Harn ccm	Harn Δ	Na Br pCt.	Na Br g	Na Cl pCt.	Na Cl g	Bemerkungen
106	—	—					
110	0,0						
108	0,1						
111	0,0						
110	0,05						
110	0,05						
111	0,0						
112	0,05						
116	0,15						
120	0,1						
120	0,1						
124	0,15	— 1,30°	0,1236	0,0003	0,2097	0,0005	
126	0,15						
128	0,05						
128	0,35						Harn wird heller.
128	0,55						
126	0,8						
126	0,4						
126	0,4						
126	1,05						
124	0,7						
120	0,8						
120	0,85						
122	1,25						
122	0,75	— 1,21°	0,0927	0,0008	0,1672	0,0015	
124	1,25						
124	0,75						
122	0,65						
120	0,75						
122	1,25						
122	1,25						
124	1,15	— 1,18°	0,0824	0,0008	0,1531	0,0015	
120	0,55						
122	1,05						
124	0,95						10 ccm 5 proc. Coff. natr. salicyl. in die V. jug. (3 Minut.) Blutdruck sinkt bis 56.
90	0,75	— 0,97°	0,1339	(0,0014)	0,2538	(0,0026)	
92	1,35						
104	6,9	— 0,78°	0,1442	(0,0099)	0,3078	(0,0212)	Verblutet.

Serum: $\Delta = -0{,}65^{\circ}$; NaBr = 0,1854 pCt.; NaCl = 0,3544 pCt.

Bei diesem Thier ist der Gehalt an Halogenen im Harn geringer als im Blutserum und zwar sowohl an Bromid wie an Chlorid. Wir können also — betrachten wir diese beiden Versuche und die beiden ersten Normalversuche — von salzreichem und salzarmem Thier nicht nur mit Rücksicht auf das Kochsalz sprechen, sondern diesen Begriff gleichzeitig auf das NaBr ausdehnen. Während der Coffeindiurese sahen wir den geringen Salzgehalt des Harnes ansteigen, sich der Concentration des Blutes nähern. Hier beim salzarmen Thier geht also der Salzgehalt während der Diurese in die Höhe — beim salzreichen Thier sank er —, aber beide Male wurde der Harn während der Coffeindiurese blutähn-

licher. Dass der Harn auf dem Gipfel der Coffeindiurese nicht den gleichen Gehalt an beiden Stoffen wie das Blut aufwies, liegt daran, dass die Diurese nicht gross genug war; auch nach dem Gefrierpunkt beurtheilt ist der Harn noch nicht ein Filtrat des Blutserums, ist also noch nicht gleich concentrirt wie das Blut, sondern dem letzteren nur während der Diurese näher gekommen.

Die absoluten Mengen BrNa und NaCl haben dabei während der Diurese zugenommen, während es nur Spuren in der Norm waren, die in 5 Minuten zur Ausscheidung gelangten. Und gleichzeitig mit der Zunahme der absoluten Zahlen sind auch die Procentgehalte in die Höhe gegangen, wie es die Theorie verlangte. Ausserdem sahen wir wieder nicht nur die Elimination beider Halogene parallel verlaufen, sondern auch ihr gegenseitiges Verhältniss im Blutserum spiegelt sich in den 5 Harnportionen wieder.

Bei der Coffeindiurese wird also der Harn blutähnlicher, und zwar hinsichtlich der Gesammtconcentration (Δ) und hinsichtlich des Gehaltes an Br und Cl; dabei nimmt der halogenreiche Harn des salzreichen Thieres an Halogenen ab, der halogenarme Harn des salzarmen Thieres an Br und Cl zu. Die absoluten Mengen der ausgeschiedenen Halogene werden beide Male grösser trotz verschiedenen Verhaltens der Procentgehalte. Dabei ist das gegenseitige Verhältniss von Br und Cl im Harn stets das gleiche wie im Blutserum.

c) Bei der Salzdiurese.

Da die Coffeindiurese nach dem Typus der Salzdiurese verläuft, so müssen wir bei der Salzdiurese die gleichen Verhältnisse wiederfinden wie bei der Coffeindiurese. Nur lässt sich eine Salzdiurese leicht auf die Höhe treiben, dass ein reines Blutfiltrat zur Abscheidung gelangt, während bei der Coffeindiurese nur von einer Annäherung gesprochen werden kann. Dies wäre also — wenn man eine Filtration erweisen will — ein Vortheil der Salzdiurese gegenüber der Coffeindiurese. Auf der anderen Seite kommt als erschwerend für die Beurtheilung bei diesen Diuresen in Betracht, dass nach der Injection von Salzlösungen — ob concentrirt oder isotonisch — immer eine Verdünnung des Blutes eintritt, eine Verdünnung nicht hinsichtlich der Gesammtconcentration, wohl aber mit Rücksicht auf die Blutkörperchenzahl, den Eiweissgehalt und natürlich auch der Halogene, wenn man nicht gerade Br oder Cl dem Einlauf zusetzte. Da also Kochsalz für den Einlauf bei Verfolgung des Kochsalzgehaltes des Harnes nicht geeignet erschien, wählte ich $NaNO_3$. Wir müssen demnach den Halogengehalt des Blutserums vor dem Einlauf höher ansetzen als am Schlusse des Versuches, wo er im Blutserum bestimmt wurde.

Salzreiches Thier. $NaNO_3$-Diurese.

Versuch 17.

Kaninchen, männl., 3200 g. 4,5 g Urethan u. 60 ccm 9 proc. NaBr ($\Delta = -3{,}37^{0}$) intravenös. Blasencanüle. Harnmenge einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten. g NaBr und NaCl in 5 Minuten.



Blutdruck mm Hg	Harn ccm	Harn Δ	Na Br pCt.	Na Br g	Na Cl pCt.	Na Cl g	Bemerkungen
101	—	—					
101	3,65						
100	1,95	— 1,13°	0,6386	0,0144	1,03704	0,0235	
100	1,5						
100	2,0						
100	1,95						
100	1,95	— 1,12°	0,5562	0,0110	1,0036	0,0180	
100	1,5						
98	2,3						
96	1,8	— 1,08°	0,5768	0,0119	0,8723	0,0181	
90	2,15						
100	12,85	— 0,73°	0,3708	0,0476	0,4795	0,0616	485 ccm 1,42 proc. $NaNO_3$
106	18,9	— 0,68°	0.2575	0,0486	0,3338	0,0630	(Δ = — 0,63°) in die V.
110	24,1	— 0,67°	0,2266	0,0546	0,2518	0,0606	jugularis.
							Verblutet.

Serum: Δ = —0,67°; NaBr = 0,2266 pCt.; NaCl = 0,2215 pCt.

Die Halogenbestimmung im Blutserum am Schlusse ergab gleiche Procentzahlen für NaBr und NaCl. Hier im salzreichen Thier, d. h. kurz nach der anfänglichen NaBr-Injection in die Vene, kommen wieder die oben beschriebenen Veränderungen des Blutserums, d. h. die Abnahme des Chlors in Frage. Da wir nach den vorhergehenden Versuchen schon wissen, dass das gegenseitige Verhältnis von Cl und Br im Harne demjenigen im Blute gleicht, so können wir hier aus dem Verhalten des Harnes schliessen, dass diese Chlorabnahme im Blute sich während des Versuches bemerkbar gemacht hat; denn anfangs war mehr NaCl als NaBr im Harn, später gleichviel; letzteres Verhalten entsprach dem des Blutes, wie es am Schluss des Versuches bestimmt wurde. Wir begegnen also hier den schon früher beschriebenen Beobachtungen wieder. Ausserdem sehen wir, dass der Halogengehalt durch den Einlauf gegen die Norm sich vermindert hat, aber bei der Verdünnung des Blutes durch die eingelaufene Flüssigkeit müssen natürlich beide Halogene in gleicher Weise abnehmen. Wie bei der Coffeindiurese wird auch hier bei der Salzdiurese beim salzreichen Thier der Procentgehalt an BrNa und ClNa während der Diurese geringer, während die absoluten Mengen ansteigen. Auf der Höhe der Diurese ist die Harnconcentration bis zu der des Blutes gesunken, es wird also zu dieser Zeit ein reines Blutfiltrat abgeschieden, wenn wir nach dem Gefrierpunkt urtheilen: gleichzeitig ist auch in chemischem Sinne der Harn ein Blutfiltrat, der Bromgehalt des Harnes ist gleich dem des Blutes, der Chlorgehalt des Harnes ist gleich dem des Blutes.

Salzarmes Thier. $NaNO_3$-Diurese.

Versuch 18.

Kaninchen, weibl., 1600 g. 24 Stunden vorher 40 ccm 9 proc. NaBr-Lösung intravenös. Als Futter Runkeln. 3 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.



Blutdruck mm Hg	Harn ccm	Harn Δ	Na Br pCt.	Na Br g	Na Cl pCt.	Na Cl g	Bemerkungen
88	—	—					
89	0,45						
90	0,45						
92	0,3						
93	0,35						
94	0,4						
98	0,25						
99	0,35						
100	0,5	— 1,27°	0,1030	0,0004	0,1415	0,0005	
100	0,3						
102	0,3						
103	0,5						
102	0,5						
102	0,4						
102	0,5						
101	2,35	— 0,70°	0,1133	0,0043	0,2354	0,0090	
100	5,35						
100	6,35	— 0,66°	0,1030	0,0065	0,2213	0,0140	
102	4,7	— 0,67°	0,0927	0,0041	0,2071	0,0092	370 ccm 1,42 proc. $NaNO_3$ (Δ = —0,63°) in die V. jugularis.
102	4,25						
100	7,3	— 0,65°	0,0824	0,0060	0,2129	0,0155	
101	13,35	— 0,64°	0,0927	0,0123	0,1473	0,0196	
110	14,85	— 0,64°	0,0824	0,0123	0,1331	0,0197	Verblutet.

Serum: Δ = —0,64°; NaBr = 0,0824 pCt.; NaCl = 0,1331 pCt.

Auch in diesem Versuch sehen wir am Schlusse den Halogengehalt des Blutserums gegen die Norm — einer 0,6 proz. NaCl-Lösung entsprechend — durch den Einlauf vermindert. Das gegenseitige Verhältniss von Chlor zu Brom im Harne gleicht während der 7 Analysen dem gegenseitigen Verhältniss im Blutserum, dessen Verschiebungen durch die vorherige Bromnatriumgabe vor 24 Stunden schon längst ausgeglichen sind. Am Anfang der Diurese sahen wir die Verhältnisse ganz so verlaufen, wie es dem früheren Coffeinversuch am salzarmen Thier entsprach: die Concentration der Halogene steigt in dem halogenarmen Harne mit der Diurese an, ebenso die absoluten Mengen. Der Harn wird blutähnlicher, die Concentration des Harnes an Halogenen nähert sich dem normalen Halogengehalt im Blute. Später aber sinkt die Concentration im Harn wieder, trotzdem die Diurese weiter ansteigt und auch ein weiteres Steigen des Halogengehaltes erwarten lässt bis zu dem Halogengehalt im Blute. Letzterer aber ist inzwischen gesunken, weil der Einlauf das Blut verwässerte, und so tritt nun während des weiteren Einlaufes das Blutähnlicherwerden des Harnes als Sinken des Halogengehaltes des Harnes zu Tage. Dass dem so ist, lehrt die Br- und Cl-Bestimmung im Blute. Dabei zeigt sich die Summe des molekularen Gehaltes an BrNa und ClNa gegen den normalen Halogengehalt erniedrigt. Gleichzeitig ist aber auch der Harn so zusammengesetzt wie das Blutserum, wenigstens hinsichtlich seiner Gesammtconcentration (Δ) und hinsichtlich des Br- und Cl-Gehaltes. Der Harn ist also auf der Höhe der Salzdiurese auch hier wieder ein reines Blutfiltrat. Der Harn, der sich bei der Salzdiurese in seiner Zusammensetzung immer mehr dem Blutserum nähert, muss also mit steigender Diurese zunächst nach dem normalen Halogengehalt

hinstreben, später aber nach der inzwischen durch die Blutverdünnung gesunkenen Halogenconcentration des Blutserums. Auf diese Weise wird das Steigen und spätere Sinken der Curve der Harnsalze verständlich. Dass bei einer starken Salzdiurese der Harn die Aenderungen der Blutconcentration passiv mitmacht, habe ich[1]) früher zeigen können.

Die Salzdiurese verläuft also hinsichtlich der Br- und Cl-Ausscheidung wie die Coffeindiurese, auch hier wird mit zunehmender Diurese der Harn blutähnlicher; beim salzreichen Thier nimmt die Halogenconcentration ab, beim salzarmen Thier zu; beide Male werden die absoluten Mengen Salz grösser. Das gegenseitige Verhältniss von Br zu Cl im Harne entspricht ihrer gegenseitigen Concentration im Blute. Auf der Höhe der Salzdiurese ist der Harn ein reines Blutfiltrat, wenigstens soweit seine Gesammtconcentration, sein Br- und sein Cl-Gehalt in Frage kommt. Dass die anderen frei im Serum gelösten Stoffe sich ebenso verhalten, ist ein Analogieschluss, der wohl kaum zu kühn erscheinen dürfte.

d) bei der Zuckerdiurese.

Die Zuckerdiurese verläuft ganz wie die Salzdiurese, auch sie ist bedingt durch eine vermehrte Filtration im Glomerulus. Eine Besonderheit aber weist sie in Bezug auf die Halogenausscheidung auf, weshalb sie hier unser Interesse verdient.

Salzreiches Thier. Zuckerdiurese.

Versuch 19.

Kaninchen, weibl., 1400 g. 30 ccm 9 proc. NaBr-Lösung und 2 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten. (Harn während der weiteren Operation $\triangle = -1{,}44^{\circ}$.)

Blutdruck mm Hg	Harn		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	$\varDelta$	pCt.	g	pCt.	g	
102	—	—					
100	0,45						
98	0,3						
102	0,15						
100	0,15						
100	0,3						
96	0,25						
90	0,25	— 1,73°	0,6076	0,0023	0,6554	0,0025	
98	0,45						
100	0,55						
87	0,5						
100	0,6						
98	0,65						
104	0,45						
104	3,85 [1])	— 0,98°	0,309	0,0118	0,3248	0,0125	Einlauf v. 250 ccm 6 proc. Traubenzucker ($\varDelta = -0{,}65^{\circ}$) in die V. jug.
98	11,9	— 0,72°	0,1648	0,0196	0,2264	0,0269	
91	11,5	— 0,69°	0,1133	0,0130	0,1656	0,0190	
84	14,65	— 0,68°	0,1030	0,0150	0,1016	0,0148	

Verblutet.
Serum: $\varDelta = -0{,}68^{\circ}$.
NaBr = 0,2060 pCt.
NaCl = 0,1633 pCt.

1) Zur Bestimmung des $\varDelta$ und zur Analyse der Procente NaBr und NaCl wurden die drei ersten ccm vom Harn der folgenden 5 Minuten zu den vorhandenen 7,7 ccm dazugethan, so dass 10 ccm zur Verfügung standen.

1) Frey, Was giebt bei gleichzeitiger Salz- und Wasserzufuhr den Reiz zur Diurese ab? Pflüger's Archiv. Bd. 120. S. 113. 1907.

Am Schluss des Versuches finden wir im Blutserum weniger Procente NaCl als NaBr; in der letzten Portion Harn sind die Procentzahlen für Bromnatrium und Kochsalz einander gleich. Die früheren Harnanalysen dieses Versuches ergaben sogar einen höheren Chloridgehalt als Bromidgehalt. Das hängt hier wieder beim salzreichen Thier kurz nach der Injection der concentrirten NaBr-Lösung mit dem oben constatirten Sinken des NaCl im Blute zusammen. Möglich ist hier beim Einlauf von Traubenzuckerlösug auch noch eine Verdrängung der Halogene und insbesondere des Kochsalzes aus dem Blute in die Gewebe hinein durch den Zucker selbst.[1]) Etwa in dem Sinne, dass bei Anwesenheit des schwer diffusiblen Zuckers Wasser aus dem Blute mit leicht diffusiblen Salzen in die Gewebe übertritt. Dieses Wegwandern würde dann das NaCl stärker betreffen als das NaBr, da wir ja wissen, dass Bromnatrium sich nicht an die Gewebe festlegt, während Kochsalz in einzelnen Organen (Haut) deponirt werden kann [Magnus[2])]. Die Blutkörperchen allerdings nehmen gleichviel Br als Cl auf, wie Bönniger[3]) kürzlich gezeigt hat. Ob andere Gewebe sich anders verhalten und das Chlorid bevorzugen, ist bisher nicht erwiesen und soll also hier nur als möglich hingestellt werden. Die oben erwiesene Abnahme des Kochsalzes bald nach der intravenösen NaBr-Gabe spricht dafür. Wenn der Einlauf von Zuckerlösung dieses Abwandern begünstigt, wie ich hier als Vermuthung aussprach, so würde nur quantitativ die Chlorabnahme stärker ausfallen als sie sonst ist; aber etwas Neues wäre hierbei nicht aufgetreten. Zur Erklärung genügt das schon oft beobachtete Hinauswandern des Chlors durch die BrNa-Injection. Die Frage nach der Verdrängung der Halogene durch Traubenzucker wird uns noch später beschäftigen und wir werden sehen, dass die Niere nicht auslesend einen der beiden Stoffe Br oder Cl bevorzugt, sich also so verhält wie die bisher allein untersuchten Blutkörperchen (Bönniger).

Auch im Uebrigen entsprechen die Beobachtungen dieses Versuches den früheren Feststellungen: während der Zuckerdiurese sinkt der Halogengehalt im Harn des salzreichen Thieres, das mehr Br und Cl mit dem Harn — im Verhältniss zum Wasser — entlässt, als der Blutconcentration entspricht. Aber das Absinken der Halogene macht nicht auf dem Niveau der Halogenconcentration des Blutserums halt wie bei der $NaNO_3$-Diurese, sondern es findet weiter eine geringe Verminderung der Halogene unter dem Gehalt im Blutserum statt. Nach den bisherigen Befunden war dies nicht zu erwarten, es ist also etwas für einen Stoff wie Traubenzucker Charakteristisches, dass bei einer Diurese, wo wir ein Blutfiltrat erwarten würden, etwas weniger Halogene im Harn erscheinen, als im Blut vorhanden sind. Wir können dies auf eine Verdrängung der Halogene oder allgemeiner gesprochen auf eine Verdrängung der

1) Die Chlornatriumabnahme im Blut nach Glaubersalzinfusionen fand Hamburger (Zeitschr. f. Biologie. Bd. 27. S. 259) und Magnus (Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 44. S. 417. 1900).

2) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 61. S. 97. 1909.

3) Bönniger, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. Bd. 7. S. 556. 1909.



leicht diffusiblen Stoffe durch einen schwerer diffusiblen Körper, wie es der Zucker ist, zurückführen. Die Berechtigung dieser Anschauung wird der folgende Abschnitt darthun. Bei der Eindickungsarbeit der Niere werden am leichtesten diejenigen Stoffe gemäss des Concentrationsgefälles aus dem provisorischen Harn, der in den Harnkanälchen allmählich concentrirter wird, wieder ins Blut übertreten, welche leicht diffusibel sind; und dies sind die Halogene. Die Anwesenheit eines schwer diffusiblen Körpers, wie des Traubenzuckers, wird diesen Process der Rückwanderung begünstigen, da er den osmotischen Druck im (schon etwas concentrirten) Harn in die Höhe treibt, aber selbst zur Rückwanderung wenig befähigt ist. Interessant ist vielleicht, dass dieses Zurückdrängen des Kochsalzes (und auch des NaBr) ins Blut hinein selbst bei einem salzreichen Thier stattfindet, wo die Rückresorption (wenn man sie nach dem provisorischen Harn berechnet) geringer ist (aber doch vorhanden ist!) als beim salzarmen. Für die Frage der Bromretention, der Substitution des Cl durch das Br im Blute, ist nun wichtig festzustellen, dass beide Halogene in gleicher Weise von diesem Zurückdrängen ins Blut hinein aus dem provisorischen Harn betroffen werden, dass also auch in dieser Hinsicht die Niere einen Unterschied zwischen Cl und Br nicht macht.

Salzarmes Thier. Zuckerdiurese.

Versuch 20 s. nebenstehend.

Auch hier tritt ein Abfall der Halogene durch die Blutverdünnung während des Einlaufes der Zuckerlösung auf, sodass trotz Zunahme der Diurese die Procentgehalte an Halogenen sinken. Ausserdem findet die Wiederaufnahme der Halogene beim salzarmen Thier besonders gut statt, sodass auf der Höhe der Diurese die Halogene etwas unter das Niveau im Serum sinken. Trotzdem haben die absoluten Mengen Br und Cl im Harn während der Diurese eine Zunahme erfahren. Das gegenseitige Verhältniss von Br und Cl im Harn entspricht wieder ganz dem im Blutserum, was natürlich hier wieder — nach so langer Zeit nach der BrNa-Gabe — durchweg an allen Zahlen zu constatiren ist. Immer ist etwas mehr Cl als Brom zu finden, im Harn sowohl wie im Blutserum.

e) Bei der Glaubersalzdiurese.

Wenn dieses Zurückdrängen der Halogene aus dem Harn ins Blut hinein, das das Bild der reinen Salzdiurese, wie es uns die $NaNO_3$-Diurese darbot, secundär zu trüben im Stande ist, wirklich auf der schwereren Diffusibilität des Traubenzuckers beruht, so muss nicht nur während der Zuckerdiurese, sondern immer dann, wenn Zucker im Harn auftritt, die Halogenverarmung desselben zu constatiren sein[1]). Zweitens muss, wenn die schwerere Diffusibilität, wie hier angenommen wird, die Ursache des Zurückdrängens ist, dieses auch bei Anwesenheit eines anderen schwer diffusiblen Stoffes auftreten, etwa des Glaubersalzes. Dies ist nun in der That der Fall.

Tritt nach Phlorhizingaben Zucker im Harn auf, so bleibt nach

1) Letzterer Gedankengang führte Biberfeld zur Untersuchung der Chlorausscheidung nach Suprarenin (s. u.).



Versuch 20.

Kaninchen, weibl., 1800 g. Vor 18 Stunden 50 ccm 9proc. NaBr intravenös; 3 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaCl und NaBr einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	Harn ccm	Harn Δ	NaBr pCt.	NaBr g	NaCl pCt.	NaCl g	Bemerkungen
114	—	—					
114	0,05						
118	0,1						
120	0,15						
118	0,15						
118	0,15						
117	0,35						
114	0,2						
118	0,2						
118	0,3						
116	0,1						
113	0,15						
111	0,15						
109	0,4	— 0,95°	0,2194	0,0004	0,39231	0,0008	
106	0,2						
106	0,15						
108	0,15						
108	0,2						
108	0,3						
108	0,25						
108	0,25						
108	0,25						
108	0,2						
108	0,25						
108	0,15						
108	0,25						
78	1,4						
60	2,1	— 0,69°	0,0927	0,0019	0,1473	0,0030	465 ccm 6 proc. Traubenzucker (Δ = — 0,63°) in die Vena jugularis.
71	2,65						
68	3,9	— 0,65°	0,0618	0,0024	0,0849	0,0033	
54	3,25	— 0,65°	0,0412	0,0012	0,0765	0,0022	
48	2,6						Verblutet.

Serum: Δ = —0,65°; NaBr = 0,1030 pCt.; NaCl = 0,1116 pCt.

Löwi[1]), der zuerst die NaCl-Ausscheidung nach Phlorhizingaben studirte, die absolute Menge NaCl gleich der Norm, es fehlte also die bei anderen Diuresen (z. B. Coffein) durch diesen Autor constatirte Cl-Vermehrung im Harn während der Harnflut. Nach Biberfeld[2]) findet sogar ein starkes Absinken des NaCl-Gehaltes des Harnes nach Phlorhizingaben statt. Das gleiche Verhalten hat derselbe Autor[3]) für die Adrenalindiurese constatirt, die wohl durch den vermehrten Zuckergehalt des Blutes bedingt wird, also eigentlich eine Zuckerdiurese ist. Nach Phlorhizingaben habe ich dieses Verhalten der Halogene, wie gleich gezeigt werden wird, bestätigen können. Es nehmen also — dies ist das Gemeinsame bei diesen Diuresen — die Halogene bei Anwesenheit von

1) Löwi, Pflüger's Archiv. Bd. 50. S. 398.

2) Biberfeld, Pflüger's Archiv. Bd. 112. S. 326.

3) Biberfeld, Beiträge zur Lehre von der Diurese XIII. Ueber die Wirkung des Suprarenins auf die Harnsecretion. Pflüger's Archiv. Bd. 119. S. 341. 1907.



Zucker im Harn ab, gleichgültig, auf welche Weise das Auftreten von Zucker im Harn herbeigeführt wird.[1])

Dass auch bei Anwesenheit eines anderen schwer diffundirenden Körpers wie des Glaubersalzes im Harn eine solche Chloridverarmung des Harnes auftritt, hat Magnus[2]) gezeigt: er sah sei der Glaubersalzdiurese in einem gewissen Stadium den Harn sogar chloridfrei werden. Eine Beobachtung ähnlicher Art machte Grünwald[3]), der beim kochsalzhungernden Thier, dessen Harn keine Chloride mehr enthielt, durch Coffeingaben eine weitere Verarmung des Thieres an Kochsalz herbeiführen konnte, nicht aber durch Glaubersalz, trotzdem beide Stoffe im akuten Versuch wieder Kochsalz in den Harn treiben. Denn beide Substanzen rufen eine Glomerulusdiurese hervor, nur führt Glaubersalz zu vermehrter Aufnahme von Kochsalz in den Harnkanälchen, schwächt also selbst das Hinaustreiben von Kochsalz aus dem kochsalzhungernden Organismus ab.[4])

Ich habe die Br- und Cl-Ausscheidung bei der Glaubersalzdiurese noch einmal untersucht, erstens um ein umfassendes Bild der Cl-Ausscheidung zu geben, sodann auch, um festzustellen, ob unter solchen (etwas complicirter liegenden) Verhältnissen etwa ein Unterschied zwischen der Cl- und Br-Ausscheidung besteht, ein Unterschied, den wir bisher vermissten.

Salzreiches Thier. Glaubersalzdiurese.

Versuch 21.

Kaninchen, männl., 1550 g. 2 g Urethan intravenös und 35 ccm 9 proc. NaBr-Lösung intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	Harn		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
142	—	—					
142	2,65						
138	1,75	−1,21°	0,7519	0,013910	0,7936	0,014681	
138	1,15						
132	1,55						
135	1,2						
130	0,95						
128	0,75	−1,60°	0,9991	0,008422	0,8140	0 006862	
130	0,8						
126	0,7						
130	0,45						
128	0,35						
125	8,75	−0,83°	0,3811	0,033346	0,3241	0,028258	200 ccm 4,2 proc. Na_2SO_4 (Δ = 0,61°) in d. Vena jugularis. Verblutet.
120	25,75	−0,69°	0,3296	0,084872	0,1436	0,036976	
		−0,68°	0,3296		0,1436		

Serum: Δ = −0,685°; NaBr = 0,4017 pCt.; NaCl = 0,1728 pCt.

1) Auf die Bedeutung dieser Thatsache für die Pathologie des Diabetes sei an dieser Stelle nur hingewiesen; auch dort kann der Zuckergehalt des Harnes zu einer Chlorrentention Veranlassung geben.

2) Magnus, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 44. 1900.

3) Grünwald, Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Niere. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 60. S. 360. 1909.

4) Daher ist die Kochsalzverarmung des Harnes am stärksten bei der Phlorhizinwirkung, weil die Glomerulusdiurese dabei fehlt (gewissermassen = Zuckerdiurese ohne Gefässerweiterung im Glomerulus).

In Uebereinstimmnng mit den Versuchen von **Magnus** sieht man hier am salzreichen Thier die Concentration beider Halogene während der Glaubersalzdiurese sinken, und zwar sinken sie beide unter die Concentration im Blutserum. Dabei verhält sich Cl und Br ganz gleich d. h. wie sie im Blutserum enthalten sind, so treten sie auch in den Harn über, wenigstens soweit die letzten Zahlen in Betracht kommen. Bei der ersten Zahl überwiegt das Cl über das Br im Harn, während schon die zweite Normalzahl für Br grösser ist als für Cl. Dies hängt wieder mit der allmählichen Verdrängung des Cl kurz nach der BrNa-Injection aus dem Blute zusammen. Zum Schluss des Versuches enthält das Blutserum mehr NaBr als NaCl, und demgemäss ist auch in den letzten 4 Werthen Br reichlicher im Harn vertreten als Cl; und zwar überwiegt immer mehr das Br im Harn über das Cl, ganz der Concentration im Blute entsprechend, die sich allmählich für Chlor vermindert, von dem normalen Werth von 0,6 pCt. bis auf den am Schluss analysirten von 0,17 pCt.

Salzreiches Thier. Glaubersalzdiurese.

Versuch 22.

Kaninchen, weibl., 1800 g. 18 Stunden vorher 40 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene. 2 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	Harn		NaBr		NaCl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
108	—	—					
110	0,25						
110	0,25						
110	0,25						
110	0,15						
112	0,25						
108	0,15						
110	0,25						
110	0,2						
108	0,15						
108	0,25						
108	0,2	−1,84°	0,5356	0,001285	0,9154	0,002196	
108	0,25						
104	0,3						
102	0,25						
102	0,25						
101	0,25						
100	0,25						
100	0,3						
98	0,35						
100	0,25						
92	5,0	−0,88°	0,1442	0,007210	0,2779	0,013895	185 ccm 4,2 proc. Na_2SO_4
100	13,0	−0,61°	0,1030	0,013390	0,1714	0,022282	(Δ = −0,61°) in d. V.
100	31,85	−0,61°	0,1339	0,042647	0,2039	0,064942	jugularis.
							Verblutet.

Serum: Δ = −0,61°; NaBr = 0,1957 pCt.; NaCl = 0,2489 pCt.

In diesem Versuch haben wir trotz gleicher Versuchsanordnung wie früher ein salzarmes Thier nicht vor uns. Bei den anderen Versuchen

hat die reichliche Aufnahme eines salzarmen Futters (Runkeln) von Seiten des durstigen Thieres eine Halogenverarmung des Organismus insoweit herbeigeführt, dass die Thiere mit ihren Halogenen sparten (sie in reichem Ausmass zurückresorbirten) und den Harn salzärmer entliessen, als ihr Blutserum war. Hier war anfangs — in der Norm — der Harn an Halogenen noch concentrirter als das Serum des Thieres. Aber wir können in einem solchen Versuch nach längerer Zeit nach der anfänglichen NaBr-Gabe auch einmal am salzreichen Thier sehen, dass — ohne Rücksicht auf die Chlorverarmung des Blutes nehmen zu müssen, die längst eingetreten und für die Dauer des Versuches constant ist — der Gehalt an Br und Cl im Harne ganz dasselbe Verhältniss aufweist wie das Blutserum. Sonst bringt der Versuch nur eine Bestätigung der früher erhobenen Befunde: ein Zurückdrängen der Halogene aus dem Harn, wie wir es bei der Zuckerdiurese und bei der ersten Glaubersalzdiurese constatirten.

Wir sehen also in den Glaubersalzdiuresen, dass auch hier eine Verminderung der Halogene im Harn auftritt wie bei der Zuckerdiurese, eine Verminderung unter den Gehalt im Blute im Gegensatz zu den Salzdiuresen mit $NaNO_3$. Ein Unterschied in dem Verhalten des Br zum Cl hat sich dabei wiederum nicht gezeigt: ihre gegenseitige Concentration im Harn entspricht der im Blutserum.

f) Unter der Phlorhizinwirkung.

Am deutlichsten müsste die Verarmung des Harnes an Halogenen durch den daselbst anwesenden Zucker hervortreten, wenn man durch einen Stoff Zucker in den Harn treiben könnte, ohne durch Erhöhung des Blutzuckers eine Erweiterung der Glomerulusgefässe, also eine Vergrösserung der Quelle der Halogene, zu veranlassen. Ein solcher Stoff ist das Phlorhizin.

Wir ändern durch eine Phlorhizingabe nur den Chemismus der Nierenzelle (sie sondert den normalen, sich wieder ergänzenden Blutzucker ab[1]), nicht aber die Harnabsonderung in der Weise, dass der Mechanismus der Eindickung und Verdünnung des Harnes ein anderer wird. Manchmal sehen wir daher eine Zunahme der Harnmenge ausbleiben. In den meisten Fällen tritt aber gleichzeitig mit dem Zucker im Harn auch eine Diurese ein. Dabei ist das Zustandekommen der Harnvermehrung ein verschiedenes, wie ich[2]) früher gezeigt habe. Meist sind es Diuresen, welche nach dem Typus der Wasserdiurese verlaufen, d. h. ohne Vermehrung des provisorischen Harnes, also ohne Gefässerweiterung daselbst. Sie müssen also auf einer Behinderung der Rückresorption in den Harnkanälchen oder sogar auf einer Wasserabsonderung daselbst beruhen. [Man kann sich dies etwa so vorstellen, dass durch den Zucker in der Epithelzelle der osmotische Druck dieser Zelle so

1) Erlandsen, Experimentelle Untersuchungen über den Phlorhizindiabetes I. Biochem. Zeitschr. 23. Bd. S. 329. 1910.

2) Frey, Der Mechanismus der Phlorhizindiurese. Pflüger's Archiv. Bd. 115. S. 204. 1906.



anwachse, wie es sonst nur der Fall bei concentrirtem Urin ist, wo die Widerstände gegen das Zurückpressen von Wasser besonders grosse sind.[1])] Manchmal kommt auch eine Gefässerweiterung als Ursache der Diurese mit in Frage. Aber sie tritt keineswegs regelmässig auf. Daraus schloss ich, dass die Gefässerweiterung mit gesteigerter Filtration nur secundärer Natur sei, bedingt durch bessere Durchblutung des Organes, welches intensiver in chemischer Beziehung arbeitet. Der „Typus" der Phlorhizindiurese scheint überhaupt nach Art der Wasserdiurese zu verlaufen, in behinderter Rückresorption zu bestehen, ohne dass mehr Filtrat vom Glomerulus geliefert wird. So sah auch Schlayer[2]) in seinen schönen Versuchen über die Gefässwirkung der Diuretica, bei der Phlorhizindiurese die Gefässe der Niere sich nicht erweitern, im Gegensatz zur „Salzdiurese", bei der die Gefässe sich stark ausdehnen. Während es mir bei meinen damaligen Versuchen darauf ankam, die physikalischen Grössen festzustellen, so das Verhalten des Ureterendruckes zum osmotischen Drucke des Harnes, gilt diese Untersuchung der Ausscheidung von Cl und Br. Dass das Kochsalz während der Phlorhizindiurese nicht zunimmt oder sogar abnimmt, haben die oben erwähnten Autoren bereits festgestellt. Ist nun vielleicht hierbei ein Unterschied zwischen Cl und Br vorhanden?

Salzreiches Thier. Phlorhizindiurese.

Versuch 23 s. umstehend.

Bei diesem Thier ist trotz Runkelkost eine Salzarmuth in den 24 Stunden nach der NaBr-Injection nicht eingetreten. Auf diese Weise haben wir ein salzreiches Thier vor uns, bei welchem die zum Schluss ermittelten Werthe von Br und Cl im Blut für die ganze Dauer des Versuches Geltung haben. Wir sehen in der Norm, d. h. bei der ersten Bestimmung im Harn, ungefähr die doppelte Menge Cl als Br im Harn auftreten, wenn wir die Procentzahlen betrachten. Nach der Phlorhizingabe ändert sich das Verhältniss nicht: auch während der einsetzenden Diurese — die Diurese verläuft nicht so schnell wie diejenige nach intravenöser Salzinjection — entleert die Niere doppelt so viel Cl als Br. Und auch im Blutserum ist doppelt so viel Cl als Br zu finden. Also elimunirt die Niere NaBr und NaCl in gleicher Weise (oder filtrirt es gleichmässig und resorbirt es in gleichem Ausmaasse zurück). Die Concentration an beiden Halogenen hat abgenommen und zwar bis auf die Hälfte der Concentration im Blutserum. Es haben also hier die Halogene am salzreichen Thier während der Diurese abgenommen, geradeso wie bei der Salzdiurese, aber der Halogengehalt des Harnes sinkt weit unter die Concentration desselben im Blut. Dies ist beim salzreichen Thier bei Salzdiuresen nicht der Fall, so lange der Harn noch eine höhere Gesammtconcentration (Δ) aufweist als das Blut; und auch

1) **Frey**, Der Mechanismus der Salz- und Wasserdiurese. Pflüger's Archiv. Bd. 112. S. 71. 1906. III.

2) **Schlayer und Hedinger**, Experimentelle Studien über toxische Nephritis. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 90. 1907.



Versuch 23.

Kaninchen, männl., 1700 g. 24 Stunden vorher 40 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene. Als Futter Runkeln. 2 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	Harn		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
108	—	—					
112	0,35						
110	0,4						
106	0,25						
108	0,2						
105	0,25						
110	0,3						
110	0,25						
112	0,1						
110	0,2						
114	0,1	—1,89°	0,6386	0,001724	1,0569	0,002853	
110	0,15						
105	0,15						
112	0,2						
102	0,2						
104	0,2						
102	0,45						
102	0,55						
104	0,45						
102	0,4						1,0 Phlorhizin in 12 ccm
102	1,4						1 proc. Na_2CO_3 subcut.
92	1,1						
80	0,8	—1,16°	0,2266	0,002266	0,4510	0,004510	
102	0,85						
100	0,85						
100	0,85						
100	0,75						
104	0,9						
104	1,0	—1,14°	0,1030	0,000957	0,2013	0,001872	
104	0,9						
105	1,15						
104	0,9						
100	1,0						Verblutet.

Serum: Δ = —0,53°; NaBr = 0,2060 pCt.; NaCl = 0,4426 pCt.

in diesem letzten Stadium sind die Halogene erst bis auf das Niveau des Blutserums gesunken, wenn kein schwer resorbirbarer Körper im Harn ist. Also hat hier bei der Phlorhizindiurese der Zucker die Halogene aus dem Harn verdrängt und zwar in sehr starker Weise: beim salzreichen Thier und concentrirten Harn sinken sie unter die Blutconcentration.

Salzarmes Thier. Phlorhizindiurese.

Versuch 24.

Kaninchen, weibl., 2208 g. 16 Stunden vorher 50 ccm 9proc. NaBr in die Ohrvene. Als Futter Runkeln. Während der Operation Aethernarkose. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten. Blasenharn: △ = —0,69°; NaBr = 0,1751 pCt.; NaCl = 0,1266 pCt.

Blutdruck mm Hg	Harn		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
124	—	—					
132	0,25						
128	0,45						
130	0,55						
128	0,8						
131	0,8	— 1,35°	0,1751	0,0011	0,1807	0,0012	
130	0,8						
126	0,9						
130	0,8						0,5 g Phlorhizin in 10 ccm
130	1,1						1 proc. Na_2CO_3 subcutan.
128	1,15						
126	1,05	— 1,30°	0,1442	0,0014	0,0584	0,0006	
120	1,05						
124	0,85						
124	1,4						
120	0,8						
120	1,2	— 1,26°	0,0412	0,0004	0,0366	0,0003	
124	0,85						
118	0,15						
119	1,1						
119	1,3						
120	1,05	— 1,24°	0,0113	0,0001	0,0160	0,0001	
120	1,05						
116	0,5						
116	2,25						
111	1,1						
111	1,0	— 1,26°	0,0133	0,0001	0,0044	0,00006	
110	1,3						
81	0,5						0,5 g Phlorhizin in 7 ccm
90	0,95						1 proc. Na_2CO_3 in die Ohr-
97	1,85	— 1,14°	0,1133	0,0014	0,1157	0,0014	vene.
100	1,7						
106	1,5						
106	1,3						
104	1,2	— 1,12°	0,0927	0,0011	0,1074	0,0013	
104	1,1						Verblutet.

Serum: $\Delta = -0{,}64°$; NaBr = 0,2884 pCt.; NaCl = 0,2964 pCt.

Bei diesem Thier ist 16 Stunden nach der NaBr-Gabe eine Salzarmuth eingetreten. Wieder sehen wir während der Phlorhizindiurese die Halogene im Harn abnehmen, im Gegensatz zu der Salzdiurese, wo die Salz- ($NaNO_3$) oder Coffeininjection mehr Kochsalz in den Harn treibt. Trotzdem war es auch hier wieder zu einer geringen Gefässerweiterung gekommen, wobei dann mehr Halogene vom Glomerulus geliefert werden. Aber im Gegensatz dazu sehen wir im definitiven Harn die Halogene stark abnehmen. Wieder hat der Zucker die Halogene aus dem Harn verdrängt und zwar hier am salzarmen Thier in sehr grossem Umfange. Merkwürdigerweise führt die zweite Injection, die diesmal in die Vene gegeben wurde, die Halogene fast auf die Procentzahlen der Norm zurück, während die absoluten so gross werden wie vor den Phlorhizingaben; dies hängt vielleicht mit der unvermeidlichen Beigabe von Soda zusammen, die hier intravenös gegeben im Sinne eines Salzes — also halogenvermehrend bei halogenarmem Thier — wirkt. Vorher waren auch die absoluten Halogenwerthe sehr stark gesunken. Dabei war

während des ganzen Versuches der Procentgehalt an NaCl gleich dem an NaBr im Harne wie auch im Blutserum. Wenigstens sind von 8 Bestimmungen 7 für Cl und Br gleich. Also auch hier hatte der Zucker in ganz gleicher Weise Brom und Chlor aus dem Harn verdrängt.

g) Bei der Wasserdiurese.

Die Wasserdiurese beruht auf einem anderen Mechanismus als die Salzdiurese.[1]) Während die Salz- und Coffeindiurese durch vermehrte Glomerulusfiltration, also durch Zunahme des provisorischen Harnes zu Stande kommt, wird die Wasserdiurese durch eine Abscheidung in den Harnkanälchen herbeigeführt. Durch diese Verdünnung sinkt die Concentration des Harnes weit unter die des Blutes; hier ist die Verdünnung des Harnes die Ursache der Harnvermehrung: das Blutfiltrat, welches für gewöhnlich eingedickt wird, wird hier bei gleicher Grösse wie vorher verdünnt. Bei der Salzdiurese trat auch eine Verdünnung des Harnes gegenüber der Norm auf, aber sie war nicht bedeutend und erst auf der Höhe sehr grosser Salzdiuresen war die Concentration des Harnes bis auf die des Blutserums gesunken. Dies wurde davon hergeleitet, dass viel mehr Blutfiltrat vom erweiterten Glomerulus herablief und des schnelleren Fliessens wegen weniger Wasser zurückresorbirt wurde. Dabei wurde die Zusammensetzung des Blutfiltates weniger geändert als vor der Diurese, der Harn wurde blutähnlicher, bis auf dem Gipfel der Salzdiurese der definitive Harn seine Zusammensetzung vom Glomerulus an bewahrt hatte, ein reines Blutfiltrat darstellte. Die Halogenconcentration näherte sich dabei der Concentration der Halogene im Blute, beim salzreichen Thier von oben her, beim salzarmen von unten her. Hier bei der Wasserdiurese müssen die Procentzahlen der Halogene sinken und zwar beim salzarmen Thier so gut wie beim salzreichen. Denn wenn der Harn einen Gefrierpunkt von — 0,2° bis — 0,1°, wie beobachtet worden ist, aufweist, so können nur geringe Mengen gelösten Stoffes überhaupt vorhanden sein. Dass das Kochsalz selbst am salzarmen Thier abnimmt, wenn eine Wasserdiurese eintritt, hat schon Ruschhaupt[2]) gezeigt.

Ich habe in den folgenden Versuchen die Ausscheidung von Bromid und Chlorid bei der Wasserdiurese wieder am salzreichen und salzarmen Thier nebeneinander untersucht. Beim salzreichen Thier sind dabei sehr grosse Wassergaben erforderlich, da die vorhandenen Salzmengen verhindern, dass es zu einem Ueberfluss an Wasser kommt. So habe ich bei einem Thier, welches 1000 g wog und 30 ccm 9 proz. NaBr-Lösung in die Vene erhalten hatte, nach $1/2$ Stunde durch eine Wassergabe von 100 ccm in den Magen keine Diurese erzwingen können. Die Harnmenge nahm stark ab, die anfängliche Salzdiurese liess nach. Es hatte also die Wassereingiessung nicht genügt, um einen Wasserüberschuss zu

1) Frey, Der Mechanismus der Salz- und Wasserdiurese. Pflüger's Archiv. Bd. 112. S. 71. 1906.

2) Ruschhaupt, Weiteres über die Kochsalzausscheidung beim kochsalzarmen Thiere. Pflüger's Archiv. Bd. 91. S. 568. 1902.



erzielen. Doch kann ich einen zweiten Versuch am salzreichen Thier geben, bei welchem eine Wasserdiurese eintrat. Es war 20 Stunden nach der NaBr-Injection in die Vene trotz Runkelkost eine Salzarmuth noch nicht eingetreten; freilich ist der Salzreichthum des Thieres am Beginn des eigentlichen Versuches (Harnportion No. IV) nicht gross, immerhin muss man bei einem Gehalt von 0,39 pCt. NaBr neben 0,56 pCt. NaCl im Harn auf einen Salzüberschuss des Thieres schliessen.

Salzreiches Thier. Wasserdiurese.

Versuch 25.

Kaninchen, männl., 2000 g. Nahrung: Runkeln. Am Abend des ersten Tages 50 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene, also zwischen Harnportion I und II. Am frühen Nachmittag des folgenden Tages zwisohsn IV und V 135 ccm warmes Leitungswasser mit der Sonde in den Magen.

Portion	In Stunden	Harn			Na Br		Na Cl		Bemerkungen
		ccm	ccm pro Std.	Δ	pCt.	g pro Std.	pCt.	g pro Std.	
I.	8	82	10,25	$-0,86^{\circ}$	—	—	0,3000	0,0307	Nachmittags. NaBr.
II.	13	152	11,69	$-1,16^{\circ}$	0,5974	0,0698	0,8407	0,0982	Nachts.
III.	2	37	18,50	$-1,14^{\circ}$	0,3296	0,0609	0,5127	0,0948	Vormittags.
IV.	5	41	8,20	$-1,10^{\circ}$	0,3914	0,0320	0,5677	0,0465	über Mittag. Wasser.
V.	1	28	28	$-0,53^{\circ}$	0,1854	0,0519	0,2547	0,0713	} 3 Stunden. Verblutet.
VI.	$1^1/_4$	57	45,60	$-0,45^{\circ}$	0,1442	0,0657	0,1682	0,0766	
VII.	$^3/_4$	38	50,66	$-0,21^{\circ}$	0,0721	0,0365	0,0791	0,0400	

Serum: $\Delta = -0,54^{\circ}$; NaBr = 0,2781 pCt.; NaCl = 0,3222 pCt.

Auf eine Narkose wurde bei Anstellung dieser Versuche mit Wassereingiessung verzichtet, weil die Narkose hindernd auf das Zustandekommen der Wasserdiurese wirkt, wie ich[1]) früher gezeigt habe. Daher sammelte ich den Harn im Käfig und war auf die spontane Harnentleerung angewiesen. (Dabei sind die Ablesungen der Harnmenge in zeitlicher Hinsicht nicht ganz genau, da man nicht weiss, ob die Thiere ihre Blase quantitativ entleeren.) Man sieht in diesem Versuch zunächst das Abklingen der Salzdiurese, welche die Injection von concentrirter NaBr-Lösung am vorher kochsalzarmen Thier hervorgerufen hatte; freilich nicht in so schöner Weise wie in den Versuchen mit 5 Minuten-Ablesungen. Die Normalzahlen des eigentlichen Versuches sind die der Rubrik IV kurz vor der Wassereingiessung. Durch die Wasserdiurese wird eine Verdünnung des Harnes herbeigeführt, und zwar sinken die Halogene nicht nur bis zu ihrer Concentration im Blutserum, sondern weit unter den Gehalt im Blute. Gleichzeitig sinkt die Gefrierpunktserniedrigung unter die des Blutes; der Gefrierpunkt steigt von $-1,10^{\circ}$ auf $-0,21^{\circ}$ an. Das gegenseitige Verhältniss von Br zu Cl im Harn blieb während des ganzen Versuches gleich und entsprach dem gegenseitigen Gehalt im Blutserum. Dass sich hier die anfängliche Verschiebung

1) Frey, Die Hinderung der Wasserdiurese durch die Narkose. Pflüger's Archiv. Bd. 120. S. 66. 1907.



im Blute, das Verschwinden von Cl aus demselben, kurz nach der NaBr-Injection nicht bemerkbar machte, liegt daran, dass in den grossen Harnmengen, die über Nacht geliefert wurden, die kurze anfängliche Aenderung an Halogenen nicht zum Ausdruck kam.

Salzarmes Thier. Wasserdiurese.

Versuch 26.

Kaninchen, weibl., 1450 g. Nahrung: Runkeln; erhält Abends 25 ccm 9 proc. NaBr-Lösung. Von da ab Harn im Käfig aufgefangen.

Portion	In	Harn			Na Br		Na Cl		Bemerkungen
		ccm	ccm pro Std.	Δ	pCt.	g pro Std.	pCt.	g pro Std.	
I.	16 St.	250	15,62	— 0,83°	0,206	0,032177	0,4227	0,066025	über Nacht.
II.	1 „	25	25,0	— 0,84°	0,1030	0,025756	0,1814	0,045350	125 H_2O in den
III.	$1^1/_4$ „	23	18,4	— 0,55°	0,1030	0,018952	0,1415	0,026036	Magen.
IV.	55 M.	20	21,81	— 0,36°	0,0824	0,017971	0,1331	0,029029	
V.	20 „	22	66,0	— 0,30°	0,0927	0,061182	0,1273	0,084018	
VI.	30 „	37	74,0	— 0,31°	0,0824	0,060976	0,1331	0,098494	Verblutet.

Serum: Δ = —0,57°; NaBr = 0,206 pCt.; NaCl = 0,4027 pCt.

Im Gegensatz zur „Salzdiurese" sehen wir beim kochsalzarmen (Rubrik II) Thier den Gehalt des Harnes an Halogenen, welcher vor der Wassereingiessung schon unter dem des Blutes lag, noch weiter sinken, es wird also bei der Wasserdiurese der Harn nicht blutähnlicher, sondern entfernt sich beim salzarmen Thier noch weiter von der Concentration des Blutserums. Dabei war wieder, wie in allen früheren Versuchen, das gegenseitige Verhältnis von Br zu Cl im Harne dem im Blutserum gleich.

Anhang, den Mechanismus der Kochsalzausscheidung betreffend.

Berechnet man nach der Grösse des provisorischen Harnes und der Kochsalzconcentration des Serums die mit dem provisorischen Harn gelieferten Kochsalzmengen, also die Mengen Kochsalz, die vom Glomerulus herabfliessen, so ist dieser Werth in allen Versuchen am salzarmen wie am salzreichen Thier grösser als die Kochsalzmengen im definitiven Harn, d. h. es hat immer eine Rückresorption stattgefunden. Mit anderen Worten, das Kochsalz ist lediglich durch den Glomerulus ausgeschieden (filtriert) worden. Das gleiche gilt für NaBr. (Nicht so das Jod. Führte man analoge Bestimmungen für Jod aus, so ergiebt sich, dass bei weitem mehr Jod im Harn erscheint, als einem [eingedickten] Blutfiltrat entsprechen würde. Jod wird also wohl nicht nur oder überhaupt nicht im Glomerulus ausgeschieden, sondern in den Harnkanälchen, so wie man es für die specifischen Haarbestandtheile annimmt und wie es für Farbstoffe bekanntlich nachgewiesen ist. [Vorläufige Mittheilung.])

VIII. Die Ursache der Bromretention.

Fragen wir uns nun nach dem Studium der Brom- und Chlorausscheidung durch die Niere, welche Ursache die Bromretention hat und



wieso es allmählich bei dauernden NaBr-Gaben zu einer Verdrängung des Cl durch das Br kommen muss, so müssen wir zunächst feststellen, dass die Niere das BrNa nicht als körperfremden Stoff nach einmaliger Gabe schnell zu eliminiren bestrebt ist, sondern dass es, wie alle Versuche übereinstimmend ergaben, in gleicher Weise wie das Cl ausgeschieden wird. Man könnte nun daran denken, dass etwa auch für NaBr eine Concentrationsschwelle vorhanden sei wie für ClNa, dessen 0,6 pCt. im Blute durch die Niere constant erhalten werden, eine Concentrationsschwelle auch einmal für einen körperfremden Stoff, und dass darauf die ja einzig bestehende Eigenschaft des Broms beruhe, sich so lange im Blute zu halten. Aber aus den Versuchen von v. Wyss[1]) geht hervor, dass die Bromausscheidung auf einem gewissen Niveau stehen bleibt, wenn man dauernd für die gleiche Zufuhr von Bromsalzen sorgt. Steigert man aber die tägliche Bromzufuhr, so steigt auch die NaBr-Ausscheidung im Harne, bis ein neues constantes Niveau erreicht ist, das jetzt der gesteigerten täglichen Zufuhr von Br entspricht. Oder aber die Niere könnte nicht im Stande sein, mehr als eine bestimmte Menge Br in einer gegebenen Zeit auszuscheiden. Doch hat sich eine solche obere Grenze für die Br-Ausscheidung nicht gezeigt.

Das Auffälligste, was sich aus meinen Versuchen ergiebt, ist wohl der Umstand, dass das NaBr nicht nur gleichsinnig mit dem Kochsalz bei allen Arten der Diurese ausgeschieden wird, dass die Bromausscheidung nicht nur zunimmt, wenn die Cl-Ausscheidung in die Höhe geht, und umgekehrt, sondern dass auch quantitativ das Ausmaass der beiden Halogene gegeneinander in jedem Versuch das gleiche blieb. Dass also unter all den wechselnden Bedingungen, unter welchen wir die Absonderung von Cl und Br verfolgt haben, stets trotz Abnahme oder Zunahme doch das gleiche Verhältniss von Br zu Cl in jedem einzelnen Versuch im Harn gewahrt wurde. Und noch mehr, das gegenseitige Verhältniss im Harn entsprach dem im Blutserum. Der BrNa-Gehalt im Blute war also für die Niere in ganz gleicher Weise für die Grösse der Br-Ausscheidung maassgebend wie der NaCl-Gehalt für die Cl-Ausscheidung. Es besteht also in der Reaction der Niere auf den ClNa-Gehalt und BrNa-Gehalt des Blutserums kein Unterschied; sie kann — sozusagen — NaBr von NaCl nicht unterscheiden, sie eliminirt die beiden Halogene unterschiedslos in demselben Verhältniss, wie sie das Blutserum enthält. Und dieses Unvermögen, Br von Cl zu unterscheiden, ist die Ursache der Verdrängung des Kochsalzes durch das NaBr im Blutserum, ist die Ursache der Substitution des Chlors durch das Br im Blute bei längerer Darreichung.

Giebt man einem Thiere Bromnatrium, so wird der Halogengehalt, der für gewöhnlich 100 pCt. des normalen Halogengehalts beträgt, erhöht, sagen wir auf 110 pCt. Die Niere sucht nun den normalen Gehalt von 100 pCt. wieder herzustellen und entlässt von der Summe der Halogene 10 pCt., damit wieder 100 pCt. des normalen Halogengehalts im Blute vorhanden sind. Da sie aber keinen Unterschied zwischen Br und Cl

1) von Wyss, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 55. S. 263. 1906.

macht, sondern, wie wir sehen, diese Stoffe nach ihrem gegenseitigen Verhältniss im Blutserum ausscheidet, so wird in den 10 pCt. eliminirter Halogene 1 Theil Brom und 9 Theile Chlor entfallen. Und so enthält jetzt das Blutserum wieder 100 pCt. des normalen Halogengehalts; dieses besteht aber nicht mehr aus Cl allein, sondern aus 9 Theilen Brom und 91 Theilen Cl. Wenn nun dauernd Br als Medicament zugeführt wird, so muss allmählich das Brom das Chlor bis zu einem gewissen Theile ersetzen, es muss zu einer theilweisen Substitution des Chlors durch das Brom kommen.

Von diesem Gesichtspunkte erklärt sich auch die bekannte Thatsache, dass Bromzufuhr zu einer vermehrten Chloridausscheidung führt. Wir sahen ja oben, dass eine einmalige Bromnatriuminjection aus einem kochsalzarmen Thier, das weniger Kochsalz im Harn hatte, als der Blutconcentration entsprach, das also das Kochsalz dem Wasser gegenüber zurückhielt, ein salzreiches Thier machte, das nun Kochsalz mit dem Harn entliess, als habe es durch die Bromnatriumgabe einen Ueberschuss an Kochsalz erhalten.

Es erklärt sich aber auch der Befund Fessel's[1]), dass Kochsalzzufuhr die Bromelimination beschleunigt. Immer wird von der Niere nur die Summe der Halogene der Reiz zur Elimination sein.

Daraus ergiebt sich zugleich, dass stärkere Kochsalzzufuhr mit der Nahrung geeignet ist, die Bromanhäufung im Blute zu vermindern; dies stellte Hondo[2]) fest. Er sah bei unzureichender Kochsalzzufuhr die Bromausscheidung langsamer werden, und empfiehlt daher kochsalzarme Diät zur schnelleren Entfaltung der Bromwirkung. Wir können uns auch diesen Befund, dass stärkere Kochsalzzufuhr mit der Nahrung die Bromanhäufung verkleinert, leicht erklären. Erhöhen wir, um in obigem Beispiel zu bleiben, den normalen Halogengehalt des Blutes durch gleichzeitige Zufuhr von 10 Theilen Brom und ausserdem von 10 Theilen Cl auf 120 pCt des normalen, so finden sich jetzt im Blute 110 Theile Cl und 10 Theile Br und die Niere wird nun in den 10 pCt ausgeschiedenen Halogenen im selben Verhältniss Brom und Cl eliminieren, wie sie im Blute vorhanden sind, also $10 : 110 = 1{,}66 : 18{,}33$; es werden demnach mit dem Harn 1,66 Theile Brom und 18,33 Theile Cl entlassen. Demnach verbleiben im Blute in den nun wieder 100 pCt. des normalen Halogengehalts 8,33 Br und 91,66 Theile Cl. Die gleichzeitige Kochsalzgabe hat also, wenn auch nur wenig, die Bromanhäufung vermindert, von 9 Theilen auf 8,33 Theile.

Es handelt sich also bei der Retention von Brom und bei der Substitution von Chlor durch Brom nicht um die Unfähigkeit der Niere, das Brom auszuscheiden, sondern um die Unfähigkeit der Niere, zwischen beiden Halogenen einen Unterschied zu machen. Auf diese Weise verstehen wir auch die auffällige Thatsache, dass ein Thier, welchem wir Bromnatrium eingegeben haben, und das dann salzarm ernährt wurde, nicht nur mit Kochsalz spart, sondern gleichzeitig auch mit Bromnatrium

1) Fessel, Münchener med. Wochenschr. 1899. No. 39.
2) Hondo, Berliner klin. Wochenschr. 1902. No. 10.



spart, also einen körperfremden in geringerer Concentration mit dem Harn entlässt, als er in seinem Blutserum enthalten ist.

Dass nicht alle Körpergewebe in gleicher Weise auf Br und Cl reagiren, geht schon daraus hervor, dass die Substitution von Cl durch Br Erscheinungen hervorruft, sowohl Vergiftungserscheinungen veranlasst, wie auch einen günstigen Einfluss auf die Epilepsie ausübt. Selbst wenn alle Körpergewebe in ganz gleicher Weise die Vertretung von Chlor durch das Brom zulassen, so ist damit nicht gesagt, dass sie auf eine solche Vertretung nicht mit Aenderung ihrer Funktion antworten. Vielleicht geben uns die bekannten Versuche der Neutralsalzwirkungen auf chemisch-physikalische Vorgänge bei den Colloiden (Quellung, Ausfällung) und auf gewisse physiologische Vorgänge [Erregbarkeit an Nerven und Muskeln[1])] einen Anhalt für das Verständniss der Wirkung der Bromsalze; denn es kann für den Zustand der Colloide sowohl wie für den Ablauf der Lebensfunctionen nicht gleichgültig sein, wenn wir im Milieu der Zellen ein Ion durch ein anderes ersetzen. Im Anschluss an die bekannten Anionen- und Kationenreihen, welche sich beim Studium der Neutralsalzwirkungen ergeben haben, müssen wir annehmen, dass die nahestehenden Cl- und Br-Ionen sich in ihrer Wirkung nicht sehr erheblich unterscheiden und dass etwas weniger verwandte Ionen grössere Unterschiede in der Wirkung auf den Körper aufweisen würden; mit anderen Worten, dass der Ersatz des Cl-Ions durch ein ihm ferner stehendes Anion auch therapeutisch wirksamer sein würde. Aber das Brom-Ion ist eben das einzige Anion, welches sich an Stelle des Chlor-Ions setzen lässt; daher erscheint es gerade in diesem Falle am Platze, auf die Reagensglasversuche zur Erklärung der therapeutischen Wirksamkeit zurückzugreifen. Denn bei der Bromretention haben wir es eben bei grosser Indifferenz der Gewebe gegenüber dem körperfremden Stoff mit einem Ersatz des Kochsalzes durch Bromnatrium in dem Milieu der Zelle zu thun, so dass analoge Verhältnisse wie in den herangezogenen Versuchen vorliegen. Es könnte also ein Ersatz des Kochsalzes durch das Bromnatrium etwa im Sinne einer Erregbarkeitsherabsetzung wirksam sein.

IX. Zusammenfassung.

a) Die Bromretention betreffend:

Giebt man einem Thier, dessen Harn weniger Kochsalz enthält als sein Blutserum, Bromnatrium ein, so wird aus dem kochsalzarmen Thier ein kochsalzreiches, als hätte man ihm Chlornatrium gegeben. Macht man ein solches Thier durch passende Kost salzarm, so spart es nicht nur mit Kochsalz, sondern auch mit Bromnatrium; beide Halogene sind dann in geringerer Concentration im Harn zu finden als im Blutserum.

In allen Fällen verläuft die Brom- und Chlorausscheidung parallel, d. h. sowohl in demselben Sinne als auch quantitativ in der Weise, dass in jedem Versuch das gegenseitige Verhältniss von Br zu Cl constant

1) Vergl. Höber, Physiologische Neutralsalzwirkungen. Zeitschr. f. physikal. Chemie. Bd. LXX. 1909 und Lehrbuch der physikal. Chemie der Zelle und der Gewebe. II. Aufl. S. 246 u. 258 ff.



bleibt. Dies Verhältniss der Halogene im Harn entspricht demjenigen im Blutserum.

Diese Befunde wurden in je 2 Parallelversuchen am salzreichen und salzarmen Thier festgestellt, und zwar bei normaler Harnmenge, bei der Diurese durch Coffein, $NaNO_3$, Zucker, Glaubersalz, Phlorhizin und Wasser. Dabei gilt salzarm und salzreich für Br und Cl stets gleichzeitig.

Es findet also die Ausscheidung von Bromid so statt, als sei es Chlorid; das gegenseitige Verhältniss der beiden Halogene im Harn ist das Spiegelbild ihres Verhältnisses im Blutserum zu einander; die Niere scheidet wahllos von dem Brom- und Chlorbestand des Blutserums gleiche Antheile aus.

Die Bromretention beruht eben auf der Unfähigkeit der Niere, Brom von Chlor zu unterscheiden. Wächst der Halogengehalt des Blutes durch eine Bromgabe an, so scheidet die Niere das Plus an Halogenen aus. aber dem Verhältniss im Blut entsprechend (zunächst) mehr Chlor als Brom, wodurch eine theilweise Substitution schon nach einmaliger Gabe zu Stande kommt.

b) die Nierenthätigkeit betreffend:

Bei der Coffein- und Salzdiurese nimmt der Gehalt des Harnes an Halogenen beim salzarmen Thier zu, beim salzreichen ab, beide Male nähert sich der Harn in seiner Zusammensetzung dem Blutserum. Auf der Höhe der Salzdiurese wird (hinsichtlich des Δ, des Cl- und des Br-Gehaltes) von der Niere ein reines Filtrat geliefert, wie die gleichzeitige Blutuntersuchung zeigt. Sind schwer resorbirbare Stoffe wie Zucker oder Glaubersalz im Harne, so nehmen die Halogene im Harn ab (werden verdrängt), so dass auf der Höhe der Diurese etwas weniger Halogene im Harn sind als im Blut. Ebenso sinkt der Halogengehalt bei der Phlorhizindiurese.

Bei der Wasserdiurese sinken die Halogene im Harn weit unter das Niveau des Blutserums beim salzreichen Thier sowohl wie beim salzarmen, also entfernt sich die Zusammensetzung des Harnes (hinsichtlich des Δ, des Chlor- und des Bromgehaltes) mit zunehmender Diurese von der des Blutes, im Gegensatz zur Salzdiurese.

Diese Befunde stehen in Uebereinstimmung mit der Filtrations-Rückresorptionstheorie.



IV.

Aus dem anatomischen Institut in Upsala.

Die Thymus nach Exstirpation, bezw. Röntgenbestrahlung der Geschlechtsdrüsen.

Von

O. Gellin.

(Hierzu Tafel II u. III.)

Die früheste Mittheilung über Versuche, durch Entfernung der Geschlechtsdrüsen auf die Thymusdrüse einzuwirken, stammt aus dem Jahre 1898, wo Calzolari die Ergebnisse einer experimentellen Untersuchung über das Verhalten der Thymus bei männlichen Kaninchen, die ihrer Hoden beraubt worden waren, veröffentlichte. Er geht von der Annahme aus, dass die Organe, wie sehr verschieden sie auch, morphologisch betrachtet, sind, in einem Zusammenhang mit einander stehen müssen, und führt als Stütze hierfür eine Thatsache an, die jedoch erst später durch Paton und Goodall's (1904), Hammar's (1905 : 1, 1906) und Söderlund und A. Backman's (1909) Arbeiten völlig klargestellt wurde: gewisse für die Thymus eigenthümliche physiologische Veränderungen — die Altersinvolution — fallen zeitlich mit gewissen charakteristischen Perioden der postfötalen Entwicklung der Geschlechtsdrüse zusammen. Sein Raisonnement erhält durch die von ihm angestellten Versuche eine Bestätigung, indem er bei fünf von sechs castrirten männlichen Kaninchen Thymusdrüsen findet, die sowohl dem Volumen als dem Gewicht nach die der Controllthiere übertreffen. Er nimmt das Vorkommen einer inneren Secretion bei der Thymus wie auch beim Hoden an; bei der Pubertät soll letzterer normalerweise an die Stelle der ersteren treten.

Denselben Unterschied zwischen den Thymusdrüsen castrirter und intacter Thiere — fortgesetztes Wachsthum und verspätete Atrophie nach der Castration —, den Calzolari's Ergebnisse andeuten, konnte Henderson (1904) durch vergleichende Wägungen der Organe von Ochsen, Stärken und Stieren constatiren. Auch im Verhältniss zum Körpergewicht zeigte die Thymus bei den castrirten Thieren eine auffällige Vergrösserung.

Auf ähnlichem Wege gelangte auch Hammar (1905: 2) zu der Annahme einer Verzögerung der Altersinvolution bei castrirten Thieren: qualitative Structurveränderungen in der Thymus wurden nicht angetroffen.



Goodall (1905) constatirt bei Meerschweinchen, dass die Castration Persistenz und actives Wachsthum des lymphoiden Gewebes in der Thymus verursacht; die Hassalschen Körper zeigen sich grösser und zahlreicher als normal.

Soli (1909) operirte mit dem gleichen Ergebniss an Kaninchen und Hühnern beiderlei Geschlechts. Mit spärlichen Ausnahmen war sowohl das absolute als das relative Thymusgewicht bei den castrirten Thieren auffallend höher als bei den Controllthieren. Die Vergrösserung betraf sowohl Mark als Rinde und wird von Soli wie von Goodall als Ausdruck einer wirklichen Hypertrophie des Organs aufgefasst.

Valtorta (1907, 1909) exstirpirte die Ovarien bei Kaninchen und erhielt dabei eine mässige Thymusvergrösserung, die seiner Ansicht nach als eine Folge der thatsächlich herabgesetzten Verbrennung innerhalb des Organismus bei castrirten Thieren gedeutet werden kann[1]).

Ich will hier schliesslich nicht ganz unerwähnt lassen, dass Untersuchungen vorliegen, aus denen hervorzugehen scheint, dass eine Exstirpation der Thymus auch einen Einfluss auf die Geschlechtsdrüsen ausübt. Paton (1904) glaubte Zeichen einer beschleunigten Entwicklung der Geschlechtsdrüsen zu finden, während Valtorta (1907, 1909) und Soli (1909) bei ihren genauen Untersuchungen eine Atrophie derselben bei den ecthymirten Thieren constatirt haben.

Da meine Untersuchungen sich nicht auf diese Seite der Sache beziehen, fehlt es mir hier an Anlass, näher auf dieselbe einzugehen.

* * *

Die Frage, die von sämmtlichen oben erwähnten Forschern zur Beantwortung aufgestellt worden ist, lautet: übt die Castration einen Einfluss auf die Thymus aus? Die Frage ist von allen Untersuchern bejaht worden, und alle haben, unabhängig von der Art des Versuchsthieres, gefunden, dass die Einwirkung in dieselbe Richtung geht, nämlich die einer Vergrösserung der Thymusdrüse.

Um eine genauere Einsicht in die so nachgewiesene Thatsache zu erlangen, ist jedoch offenbar eine detaillirtere Fragestellung von Nöthen. Die Fragen, die in dieser Hinsicht zunächst zu beantworten sind, scheinen mir folgende zu sein: Ist die Parenchymmenge wirklich grösser als normal in der anormal grossen Thymusdrüse eines castrirten Thieres? Wenn dies der Fall ist, welche Parenchymcomponenten bedingen die Vergrösserung der Parenchymmenge? Ist diese als eine wirkliche Hypertrophie aufzufassen oder nur als ein Ausbleiben bezw. eine Verzögerung des normalen Involutionsverlaufes? Lässt sich eine qualitative Structurveränderung in der Thymus des castrirten Thieres nachweisen? Hat der

1) Nachdem dieser Aufsatz schon niedergeschrieben, ist eine Arbeit von Squadrini (1910) hinzugekommen. An gleichartigem Material wie Henderson constatirt er das Vorkommen eines sowohl absolut als relativ höheren Thymusgewichts bei den castrirten Thieren als bei den normalen. Die histologische Untersuchung der Thymus ergab, dass das Organ des castrirten Thieres das Structurbild behält, das man normalerweise in früheren Stadien findet.

Zeitpunkt für die Ausführung der Castration — vor bezw. nach der Geschlechtsreife — eine entscheidende Bedeutung für die Thymusveränderungen? Zu welchem Zeitpunkt macht sich der Einfluss der Castration auf die Thymus zuerst geltend, ist er bereits vor der Pubertät merkbar? An welche Componente der Geschlechtsdrüse, die epithelialen Zellen oder das interstitielle Gewebe („die interstitielle Drüse"), ist der Einfluss der Geschlechtsdrüsen auf die Thymus gebunden?

Zur Beleuchtung dieser Fragen will die vorliegende Untersuchung Beiträge liefern. Sie wurde bereits 1907 im hiesigen anatomischen Institut auf Vorschlag des Herrn Professor Hammar begonnen, konnte aber aus äusseren Gründen erst jetzt zu Ende geführt werden.

Als Versuchsthiere sind Kaninchen verwendet worden. Bezüglich dieser Thiere sind durch eine Serie im anatomischen Institut zu Upsala ausgeführter Untersuchungen von Rudberg (1907, 1909), Söderlund und Backman (1909), Jonson (1909), Syk (1909), Lindberg (1910), Utterström*)[1]), Laurell*), Petterson*), Hellman*) und Källmark*) eine Reihe die Thymus direct und indirect berührender Fragen schon behandelt worden, so dass einige für die hier fragliche experimentelle Arbeit nöthige Vorarbeiten in Bezug auf dieses Thier schon vorliegen. Besonders habe ich im Folgenden mehr als einmal Anlass gehabt, bei meinen Schlussfolgerungen mich auf die von Söderlund und Backman sowie Syk veröffentlichten Resultate zu beziehen.

Bei der Behandlung des Thymusmaterials habe ich mich der von Hammar (1906)[2]) und Jonson (1909) angegebenen Methoden bedient, der des ersteren zur Bestimmung approximativer Werthe für Parenchym, Rinde und Mark, der des letzteren zur Berechnung von Mitosen und Hassal'schen Körpern; wegen Einzelheiten verweise ich auf die Arbeiten der genannten Forscher.

Die Wachsthumsverhältnisse der Thiere wurden durch regelmässige Wägungen controllirt. Das Fett wurde nach denselben Principien herauspräparirt und gewogen, wie sie bei Jonson's Untersuchung zur Anwendung gekommen sind: die Werthe geben also nicht das Gewicht des gesammten Fettgewebes im Körper an, sondern nur das gewisser mehr bestimmter Fettdepots: des Axillar-, Lumbal-, Renal- und Interscapularfettes.

I. Das Verhalten der Thymus nach Exstirpation der Geschlechtsdrüsen.

Aus der oben gelieferten Uebersicht der bei dieser Untersuchung leitenden Gesichtspunkte geht hervor, dass die Frage nach dem Verhalten der Thymus naeh vollständiger Entfernung der Geschlechtsdrüsen, d. h. nach Castration, sich in drei Fragen zerlegen lässt, je nachdem der Zeitpunkt für den Eingriff und die Tödtung der Thiere variirt wird. Als Ausgangspunkt für eine solche Theilung der Versuche habe ich die von Söderlund und Backman für das Kaninchen festgestellte That-

1) Mit einem Sternchen (*) werden noch nicht veröffentlichte Untersuchungen angegeben.

2) In der von Söderlund und Backman (1909) veröffentlichten Modifikation.



sache genommen, dass die Thymus bis zum Beginn des Geschlechtsreifeprocesses (Alter von 4 Monaten) anwächst, wonach das Organ, gleich als wenn es unter dem Einfluss dieses Processes stände, seine Involution beginnt. Unter solchen Verhältnissen liegt, wie bereits gesagt, die Frage nahe: wird die Thymus während ihrer Wachsthumsperiode durch eine Castration beeinflusst, wird die Thymus während ihrer Involutionsperiode durch eine Castration beeinflusst, und wenn dies der Fall, ist es gleichgültig, ob der Eingriff vor dem Beginn des Geschlechtsreifeprozesses oder nach erreichter Pubertät geschieht? Diese Fragen haben zu folgenden Versuchsanordnungen Anlass gegeben:

1. Castration in frühem Alter (3 Monate) — alle Thiere nach dem Alter von 4 Monaten getödtet.

2. Castration in frühem Alter (1 Monat) — alle Thiere vor und in dem Alter von 4 Monaten getödtet.

3. Castration nach erreichter Pubertät (nach 8 Monaten) — alle Thiere ungefähr im Alter von 1 Jahr getödtet.

1. Castration vor dem Beginn des Geschlechtsreifeprocesses — die Thiere nach der Zeit des normalen Eintritts derselben getödtet.

Die Versuchsserie, um die es sich hier handelt, findet sich in den Tabellen I und II als Serie I angegeben und umfasst fünf castrirte Thiere und zwei Controllthiere, alle einem und demselben Wurf angehörig (Taf. II, Fig. 1—9; Taf. III, Fig. 1 u. 2).

Im Alter von ungefähr 3 Monaten Castration unter Beobachtung strenger Aseptik. Aethernarkose. Mit Ausnahme eines einzigen Falles, wo der Descensus testiculorum schon stattgefunden hatte, wurde Laparotomie mit Schnitt in der Linea alba gemacht. Die Bauchwunde wurde mit zwei fortlaufenden Nähten, die eine in der Musculatur nebst dem Bauchfell, die andere in der Haut, geschlossen. Collodiumverband.

Der Heilverlauf normal, ausgenommen bei No. 1, wo eine Suppuration bei der Section in den oberflächlichsten Partien der vorderen Bauchwand angetroffen wurde.

Die castrirten Thiere zeigten gewisse zuvor wohl bekannte und oft beschriebene Eigenthümlichkeiten in ihrem allgemeinen Habitus: eine in die Augen fallende Apathie, die am besten bei den täglichen Wägungen hervortrat, wo die castrirten Thiere sich ohne weiteres fangen liessen, während ihre Kameraden grosse Anstrengungen machten, um der Procedur zu entgehen. Ausserdem ist für die frühzeitigeren Stadien vermerkt worden, dass die Libido sexualis herabgesetzt war; bei den älteren Thieren schien sie vollständig verschwunden zu sein. (Vergleiche Tabelle I und II.)

Ueber die Gewichtsverhältnisse der Thiere giebt Figur 1 (Taf. II) Auskunft. Die Curven sind in der Weise construirt worden, dass für jeden Monat ein Durchschnittswerth des Körpergewichts für die Thiere ausgerechnet wurde, die bei der betreffenden Gelegenheit unter Arbeit waren. Die Werthe sind für die castrirten Thiere durch die ausgezogene, für die Controllthiere durch die gestrichelte Linie angegeben.



Tabelle I.

	No.	Geschlecht	Alter Mon.	Körpergewicht in Gramm	Thymusgewicht in Gramm	Rinde	Mark	Parenchym	Interst. Gewebe	Fettgewebe in Gramm	Bemerkungen
						berechnete abs. Menge in Gramm					
Ser. I.	1	weibl.	5	1850	2,85	1,78	0,51	2,29	0,56	26,5	
	1a	„	5	1930	1,15	0,56	0,38	0,94	0,21	30,5	Controlthier.
	2	männl.	7	2470	2,29	1,44	0,33	1,77	0,52	61,0	
	3	weibl.	9	2620	2,70	1,36	0,29	1,65	1,05	120,5	
	4	männl.	12	3080	2,75	1,33	0,22	1,55	1,20	213,5	
	5	„	14	3770	4,75	2,05	0,10	2,65	2,10	323,0	
	5a	„	14	2650	1,50	0,87	0,15	1,02	0,48	33,5	Controlthier.
Ser. II.	1	männl.	2	660	0,45	0,33	0,05	0,38	0,07	2,0	Leichte Coccidien-infection.
	1a	„	2	660	0,70	0,55	0,06	0,61	0,09	3,5	Controlthier.
	2	„	3	1110	1,80	1,10	0,20	1,30	0,50	24,5	
	3	„	4	1410	2,10	1,54	0,20	1,74	0,36	18,0	
	3a	weibl.	4	1330	2,10	1,47	0,28	1,75	0,35	23,0	Controlthier.
Ser. III	1	weibl.	3	1420	2,15	1,42	0,21	1,63	0,52	32,0	
	1a	„	3	1540	2,25	1,48	0,17	1,65	0,60	35,5	Controlthier.
	2	männl.	4	1590	2,70	1,72	0,33	2,05	0,65	54,0	
	2a	„	4	1540	2,20	1,34	0,30	1,64	0,56	24,0	Controlthier.
Ser. IV.	1	weibl.	10	1900	3,20	1,88	0,17	2,05	1,15	124,0	
	1a	„	10	1800	2,30	—	—	1,11	1,19	76,0	Controlthier.
	2	männl.	12	2170	3,80	2,45	0,51	2,96	0,84	86,0	
	2a	weibl.	12	1860	1,70	0,85	0,29	1,14	0,56	34,0	Controlthier.
Ser. V	1	männl.	13	1760	3,10	1,43	0,08	1,51	1,59	165,0	
	2	weibl.	13	2270	3,35	1,26	0,06	1,32	2,03	140,0	
	2a	„	13	2800	2,00	—	—	0,84	1,16	235,0	Controlthier.
Ser. VI.	1	männl.	4½	1550	2,20	1,27	0,42	1,69	0,51	17,5	
	2	„	6	1550	1,55	0,90	0,20	1,10	0,45	28,5	
	2a	„	6	1630	1,63	0,82	0,16	0,98	0,65	35,5	Controlthier.
	3	„	7	1300	2,00	1,34	0,20	1,54	0,46	30,5	Leichte Coccidien-infection.
	4	weibl.	8	1530	1,70	0,97	0,25	1,22	0,48	72,0	
Ser. VII.	1	weibl.	5	1200	2,25	1,47	0,17	1,64	0,61	12,5	
	2	„	9	1780	2,45	1,28	0,51	1,79	0,66	94,0	
	3	männl.	10	1675	1,00	0,33	0,05	0,38	0,62	25,5	
	4	„	12	1730	1,05	0,33	0,04	0,37	0,68	21,4	
	4a	„	12	2040	1,35	0,67	0,07	0,74	0,61	48,0	Controlthier.

Während der beiden ersten Monate nach der Castration stehen die Versuchsthiere den Controllthieren etwas an Gewicht nach, was ohne Zweifel darauf beruht, dass die ersteren sich noch nicht von der Operation erholt haben. Einen Monat später — im 6. Lebensmonat — hat sich das Verhältniss umgedreht, und nach einem weiteren Monat — im 7. Lebensmonat — überwiegen die castrirten mit ca. 200 g; dann nimmt der Abstand zwischen den Curven mehr und mehr zu. Beim Alter von 14 Monaten ist so das Gewicht des castrirten Thieres nicht weniger als ungefähr 1100 g höher als das des Controllthieres. Die Verschiedenheit des Verlaufs der beiden Curven wird besonders auffallend nach dem Alter von 7 Monaten. Die Gewichtscurve der castrirten Thiere steigt rasch an, auch nach dem Alter von 12 Monaten, wo nach Söderlund

Ta-

	No.	Absolute Menge Parenchym in g	Anzahl Hassal'scher Körper pro cmm Mark						Anzahl Hassal'scher Körper		
			Ein-zellige	Durchmesser				Summa	Ein-zellige	Durchmesser	
				5—14 μ	15—24 μ	25—34 μ	35—60 μ			5—14 μ	15—24 μ
Ser. I.	1	2,29	1114.2	—	351,4	67,4	—	1533	528700	—	166800
	1a	0,94	1401,6	710,9	417,6	—	24,9	2555	495400	251300	147600
	2	1,77	429,5	893,0	1326,5	150,2	59,9	2922	151200	274100	407200
	3	1,65	2335,4	1794,0	996,8	79,7	—	5206	623200	483000	268900
	4	1,55	937,7	1704,0	804,5	53,8	—	3500	193800	348700	162800
	5	2,65	444,3	2029,0	792,8	94,9	—	3361	247500	1132700	442500
	5a	1,02	1989,6	1682,0	163,4	—	—	3635	249700	234700	22800
Ser. II.	1	0 38	—	1806,4	1110,0	238.6	—	3156	—	84000	51700
	1a	0,61	—	1702,0	851,0	213,0	—	2766	—	95000	47500
	2	1,30	768,0	1921,2	1152,4	192,4	76,9	4111	142900	357400	214400
	3	1,74	514,0	—	257,5	257,5	—	1029	95700	—	47900
	3a	1,75	449,2	—	449,2	112,6	—	1011	117000	—	117000

und Backman die Gewichtszunahme in normalen Fällen der Hauptsache nach abgeschlossen ist. Im grossen und ganzen zeichnen sich also die castrirten Thiere durch eine intensivere Gewichtszunahme als die intacten aus. Man erhält eine exacte Vorstellung hiervon, auch wenn man die Gewichtszunahme pro Woche berechnet. Vor der Castration zeigen sämmtliche Thiere eine durchschnittliche Gewichtszunahme von ungefähr 100 g pro Woche. Bei den normalen Thieren findet sich dieser hohe Durchschnittswerth nur während der zwei folgenden Monate, bei den castrirten dagegen während vier Monaten.

Das Fettgewebe zeigt gleichfalls eine fortgehende Zunahme, je längere Zeit nach der Castration verlaufen ist. Im Alter von 5 Monaten, wo der Einfluss der Operation auf die Thymusdrüse sich bereits bemerkbar macht, worüber mehr unten, ist der Fettbestand nicht höher als bei dem Controllthier, 26,5 bezw. 30,5 g. Für das Alter von 14 Monaten ist er bei dem castrirten Thier auf 323 g gestiegen, während das Controllthier nur 33,5 g zeigt.

Was endlich die Thymusdrüse betrifft, so zeigt ein Blick auf Figur 2 (Taf. II) sofort, dass nicht nur das Gewicht des Thymuskörpers, sondern auch das des Thymusparenchyms — die reducirten Parenchymwerthe — bei allen castrirten Thieren in der Serie sowohl die entsprechenden Durchschnittswerthe nach Söderlund und Backman als die betreffenden Werthe bei den Controllthieren übertreffen. Bezüglich der letzgenannten ist zu bemerken, dass das reducirte Thymusgewicht des ersten Controllthieres, 0,94 g, auf eine ziemlich starke Involution deutet. Nach Söderlund und Backman soll das Organ zwar bereits zu diesem Zeitpunkt (5 Monate) seine Involution begonnen haben, jedoch so unbedeutend, dass man mikroskopisch kaum grössere Veränderungen wahrnehmen kann. Dass solche dagegen hier deutlich ausgesprochen vorhanden sind, davon zeugt auch das mikroskopische Bild: die Lappen sind durch breite Fettgewebszüge von einander getrennt und die Rinde tritt mehr zurück, als es bei

belle II.

in der ganzen Thymus			Anzahl Mitosen pro cmm			Anzahl Mitosen		
Durchmesser		Summa	Parenchym	Rinde	Mark	im ganzen Parenchym	in der ganzen Rinde	im ganzen Mark
25—34 μ	35—60 μ							
32000	—	727500	17333	17825	10186	36924800	31730000	5194800
—	8800	903100	5966	7852	2759	5217100	4090200	1126900
46100	18400	897000	17200	19099	8913	28318900	25583000	2735900
21500	—	1396600	14544	15279	9762	22325500	19329000	2996500
11000	—	716300	10385	10769	8064	14974300	13324000	1650300
53000	—	1876000	8359	8064	8700	20597250	15377000	5220250
—	—	507200	8076	7639	10610	7663000	6182500	1480500
11100	--	146800	14257	15068	8913	5038650	4625100	414550
11900	—	154400	15484	16340	7639	8786390	8360000	426390
35800	14300	764800	14137	15703	5517	17094800	16068000	1026800
47900	—	191500	12427	13157	6791	20111400	18848000	1263400
29300	—	263300	12291	13581	5517	20009100	18572000	1437100

diesem Alter gewöhnlich ist. Im Hinblick auf diese Veränderungen muss man den Gegensatz zwischen der Thymus des Versuchsthieres und der des Controllthieres — der übrigens deutlich in dem photographischen Bilde Figur 1 hervortritt — als schärfer betrachten, als es der Fall gewesen wäre, wenn man eine für dieses Alter völlig typische Controlldrüse zum Vergleich gehabt hätte. Die Thymus des zweiten Controllthieres zeigt dagegen offenbar in ungefähr gleichem Grade supranormale Werthe, die aber nichtsdestoweniger in auffallendem Grade denen des entsprechenden Versuchsthieres (No. 5) nachstehen. Dieses letztere Versuchsthier weist eine Thymus von so bedeutenden Dimensionen (Figur 2) und bedeutendem Gewicht auf, dass man nur höchst ausnahmsweise auch in den Altern, wo die Thymus am grössten ist, ihresgleichen antrifft. Nicht ganz die Hälfte von der Masse des Organs besteht indessen aus Fettgewebe; der Parenchymwerth selbst liegt gleichfalls sehr hoch; doch kann man in Söderlund und Backman's Tabelle unter den 4—8 Monate alten Thieren vereinzelte damit vergleichbare Fälle finden. Zur Discussion dieser Drüse kehre ich weiter unten noch zurück.

Obwohl offenbar die Menge des interstitiellen Gewebes, des Fettgewebes, in der Thymus der castrirten Thiere vermehrt ist, steht es demnach fest, dass ausserdem eine wirkliche Steigerung der Parenchymmenge in derselben vorliegt. Soeben ist gezeigt worden, dass auch das Körpergewicht bei den castrirten Thieren in der Serie eine Zunahme erfahren hat. Entspricht nun vielleicht die Zunahme des Parenchyms nur der des Körpergewichts? Die Antwort hierauf giebt Figur 3 (Taf. II), die einerseits zeigt, dass die Abnahme des relativen Parenchymgewichts bei den castrirten Thieren langsamer als normal wenigstens von dem Alter von 7 Monaten an vor sich zu gehen scheint, andererseits aber erkennen lässt, dass nur in den Altern von 12 und 14 Monaten die castrirten Thiere mehr Thymusparenchym pro Kilogramm Körpergewicht aufweisen als die normalen; während der vorhergehenden Monate zeigt sich ein

entgegengesetztes Verhältniss: der relative Parenchymwerth ist etwas subnormal.

Nicht nur die relativen Parenchymwerthe geben eine mit steigendem Alter im grossen und ganzen sinkende Curve. Sieht man vorläufig von dem Tier No. 5 (14 Monate) ab, so gilt das gleiche Verhältniss auch für die reducirten Parenchymwerthe. Soweit aus einer einzigen Serie ein Schluss zu ziehen erlaubt ist, ergeben die operirten Thiere gleichfalls eine Parenchymcurve mit fallender Tendenz, obwohl das Fallen weit langsamer geschieht als normalerweise. Ich komme hierauf noch weiter unten zu sprechen.

Was die verschiedenen Parenchymgebiete betrifft, so zeigt sich das Mark bei den castrirten Thieren etwas, aber im allgemeinen nicht bedeutend vermehrt. Seine Curve (Taf. II, Fig. 4) sinkt während der Zeit 5—12 Monate ungefähr parallel mit Söderlund und Backman's Durchschnittscurve für das Mark während derselben Zeit. Die entsprechenden Rindencurven (Taf. II, Fig. 5) zeigen dagegen weit grössere Abweichungen. Die Rindencurve der castrirten Thiere sinkt bedeutend langsamer als normal. Dem vorliegenden Material nach zu urtheilen, erhält die Thymus ihren Charakter vor allem durch den seitens der mikroskopischen Bilder bestätigten Umstand, dass, obgleich sowohl der Parenchymwerth in seiner Gesammtheit als auch der Rinden- und der Markwerth je für sich eine langsame Abnahme erfahren, die Rindenmenge des Organs nicht die rasche Reduction erfährt, wie es bei der normalen Altersinvolution der Fall ist. Da nun die normale Reduction der Rinde wesentlich, wenn auch nicht ausschliesslich, durch die Reduction der Lymphocyten innerhalb des Organs bedingt wird (vgl. Hammar, 1909, so ist es auch umgekehrt in der Thymus des castrirten Thieres die abnorme Menge Lymphocyten — die Grösse des Lymphocytenbestandes —, die letzthin das in dieser Hinsicht bestimmende Moment ist.

Das letztere gilt, kann man sagen, in mindestens ebenso hohem Grade für das Thier No. 5 wie für die übrigen. Dagegen zeigt dieses nicht nur einen auffallend hohen Parenchymwerth, sondern auch Rinde und Mark weisen je für sich so hohe Werthe auf, dass sämmtliche Curven hierdurch für die Zeit 12—14 Monate einen aufwärtsgehenden Verlauf erhalten haben. Wie ist dies nun zu deuten? Handelt es sich hier um etwas anderes als eine individuelle Abweichung? Ich glaube es kaum, gebe aber zu, dass die Sache auf Grund des vorliegenden Materials sich nicht sicher entscheiden lässt.

Ueber das Verhalten der Hassalschen Körper geben die Curven Figur 6 und 7 Bescheid: erstere zeigt, dass die von mir gefundenen Werthe pro Cubikmillimeter mit Ausnahme des Alters 9 Monate weit unter den von Syk angegebenen Durchschnittswerthen liegen. Aus Figur 7 ergiebt sich, dass auch die Gesammtmenge Hassalscher Körper im ganzen Mark für die Stadien 5, 7 und 12 Monate unter den entsprechenden Durchschnittswerthen bei Syk liegen; der Werth für das Stadium 9 Monate liegt nur unbedeutend über dem betreffenden Durchschnittswerth, und nur die stark supranormale Parenchymmenge bei der Drüse von 14 Monaten giebt eine bedeutend höhere Ziffer. Soviel geht



hieraus hervor, dass eine unverhältnissmässige Steigerung der Anzahl der Hassalschen Körper nicht durch die Castrirung hervorgerufen zu werden scheint. Eher könnte man an eine Rareficirung denken, obwohl in Anbetracht der bedeutenden normalen Variationen in dieser Hinsicht eine reichere Erfahrung bezüglich dieses Punktes von Nöthen ist, um einen sicheren Schluss ziehen zu können.

Dass die Gesammtanzahl Mitosen in dem Organ (Figur 8) bedeutend höher bei den castrirten Thieren ist als bei den Controllthieren, ist augenfällig; die grössere Parenchymmenge bei den ersteren bildet dabei für die Mehrzahl der Fälle nicht die ausschliessliche Erklärung für das fragliche Verhältniss. Auch bei der Berechnung pro Cubikmillimeter (Figur 9) ist die Zahl höher für die castrirten Thiere. Da indessen das Controllthier No. 1a, wie oben angeführt worden, zweifellos für sein Alter nicht völlig typisch ist, und da No. 5a einen Werth zeigt, der demjenigen von Nr. 5 sehr nahe liegt, so erscheinen bestimmte Schlüsse auch hier nicht berechtigt, obwohl es nicht unwahrscheinlich ist, dass hier wie sonst in der Thymus eine gewisse Proportionalität zwischen der Menge der Lymphocyten und der Anzahl der Mitosen vorhanden und demnach auch die Mitosenmenge pro Cubikmillimeter Parenchym wirklich höher ist als normal. Die Curven 8 und 9 weisen übrigens auf eine im grossen und ganzen sowohl relativ als absolut abnehmende mitotische Thätigkeit in dem Parenchym während der Versuchszeit hin.

Qualitative Abweichungen von dem Normalen habe ich bei den Thymusdrüsen der castrirten Thiere nicht gefunden.

2. Castration vor dem Beginn des Geschlechtsreifeprocesses — die Thiere vor dem Zeitpunkt des normalen Eintritts dieses Processes getödtet und untersucht.

Das Material findet sich in den Tabellen I und II als Serien II und III zusammengestellt, deren jede einen Wurf und zwar von fünf, bezw. vier Thieren repräsentirt (Taf. II, Fig. 10; Taf. III, Fig. 3).

Die Castration wurde bei beiden Würfen im Alter von 1 Monat mit derselben Technik ausgeführt, wie sie für Serie I beschrieben worden ist.

Serie II umfasste drei castrirte Thiere (No. 1, 2 und 3) und zwei Controllthiere (Nr. 1a und 3a). — Tabellen I und II.

Versuchsthier No. 1 zeigte bei der Section einige Adhärenzen zwischen der Bauchwand und den Därmen. Hydronephrose in der einen Niere, darauf beruhend, dass ihr Ureter in eine Ligatur hineingerathen war! Leichte Coccidieninfection. Auch bei dem Versuchsthier No. 2 spärliche Adhärenzen zwischen Cöcum und Bauchwand. Sonst nichts Bemerkenswerthes betreffs der Thiere in dieser Serie.

Serie III umfasste zwei castrirte Thiere (No. 1 und 2) und zwei Controllthiere (No. 1a und 2a), sämmtlich aus einem und demselben Wurf.

Betreffs des Gesundheitszustandes der Thiere und der Operationsresultate ist nichts Besonderes zu bemerken. Die Primärresultate der Untersuchung sind aus Tabelle I zu ersehen.

Im Gegensatz zu dem, was bei den Thieren in Serie I der Fall war, zeigten die operirten Thiere in den Serien II und III weder in Bezug



auf Gewichtszunahme noch sonst in ihrem Verhalten während des Lebens eine Abweichung von den normalen Thieren. Das Durchschnittsgewicht der operirten Thiere ist unbedeutend geringer als das der Controllthiere. Auch die Durchschnittszahlen für das Fettgewebe liegen einander ganz nahe (ungefähr 26 g bei den castrirten, ungefähr 21 g bei den normalen), und mit Ausnahme des etwas höheren Werthes bei dem Thier III: 2 ist die Uebereinstimmung zwischen den betreffenden Versuchs- und Controllthieren auffallend.

Das Gleiche gilt, kann man sagen, im grossen und ganzen für die Thymusdrüse (Figur 10). In einigen Punkten wie z. B betreffs II: 3 und 3a sowie III: 1 und 1a ist die Uebereinstimmung auffallend gross. Bezüglich II: 1 sind die Gewichtsziffern für die Thymus subnormal, was seine natürliche Erklärung in den oben angeführten Momenten, der Coccidiose und der Hydronephrose, findet, die wohl beide geeignet sind, den Allgemeinzustand herabzusetzen und dadurch eine accidentelle Involution der Thymus hervorzurufen (vgl. den niedrigen Rindenwerth!). Bei III: 2 ist der Parenchymwerth höher als bei dem entsprechenden Controllthier; Parenchymwerthe von derselben Höhe finden sich jedoch mehrfach innerhalb derselben Altersgruppe (4 Monate) in Söderlund und Backman's Tabelle über normale Thymi. Ausserdem verdient bemerkt zu werden, dass das Controllthier (III: 2a) hier bereits freie Spermien zeigte, weshalb hier eine vorzeitige Geschlechtsreife eingetreten zu sein scheint. Es ist demnach die Vermuthung nicht unbegründet, dass die Ursache der Incongruenz zwischen Versuchs- und Controllthier hier bei dem letzteren und nicht bei dem ersteren zu suchen ist.

Auch betreffs des Verhaltens der Mitosen und der Hassal'schen Körper lassen sich keine principiellen Verschiedenheiten nachweisen. Die Differenz, die hinsichtlich der Gesammtanzahl der Mitosen bei II: 1 und 1a herrscht, erklärt sich gleich wie das etwas geringere Parenchymgewicht des ersteren zur Genüge aus dem Einfluss der oben erwähnten accidentellen Involution.

Die Verschiedenheit zwischen den Thymusverhältnissen der castrirten Thiere in der Serie I, wo die Untersuchung erst nach dem Eintritt der Geschlechtsreife geschah, und in diesen letztangeführten Serien, II und III, fällt ohne weiteres in die Augen, und ich ziehe aus den letzteren den Schluss, dass die Thymus keinen merkbaren Einfluss durch die Castration während der vier ersten Monate ihrer Entwicklung erfährt.

3. Castration nach erreichter Pubertät — die Thiere im Alter von ca. 1 Jahr getödtet.

Von den Versuchsserien, die in Tabelle I als Serie IV und V zusammengestellt sind, besteht die erstere aus einem Wurf von vier, die letztere aus einem solchen von drei Thieren. Von den vier wurden zwei im Alter von ca. 8 Monaten castrirt, von den drei gleichfalls zwei im Alter von ca. 10 Monaten. Die Technik wich insofern von der bei den früheren Serien beschriebenen ab, als bei den Männchen äussere Castrirung vorgenommen wurde.



Betreffs des Heilverlaufs ist nichts zu bemerken, ebenso wenig etwas bezüglich des Verhaltens der castrirten Thiere während des Lebens.

Was das Körpergewicht betrifft, so tritt in Serie IV ein nicht sehr bedeutendes aber doch augenfälliges Uebergewicht bei den Versuchsthieren gegenüber den Controllthieren hervor. Der Unterschied beträgt im Durchschnitt 205 g. In Serie V ist das Verhältniss das umgekehrte. Das Gewicht des Fettgewebes überwiegt in Serie IV bei den Versuchsthieren, während in Serie V das Controllthier überlegen ist.

Die Thymusdrüsen der Versuchsthiere (Taf. II, Fig. 11; Taf. III, Fig. 4) unterscheiden sich durch ihr hohes, sowohl absolutes als reducirtes Thymusgewicht bestimmt von denen der Controllthiere. Sämmtliche Versuchsthiere weisen Drüsen auf, deren Thymusgewichtswerthe an der oberen Grenze derjenigen liegen, die man überhaupt bei der normalen Thymus beobachtet. Das Gleiche gilt bezüglich der Parenchymwerthe für No. 1 und No. 2 in Serie IV; so hohe Parenchymwerthe wie 2,05 bezw. 2,96 g trifft man normalerweise nur in den Altern an, wo die Thymus am grössten ist. Die Parenchymgewichte bei den Thymusdrüsen der Versuchsthiere in Serie V erreichen nicht diese eminente Höhe, können sich aber völlig mit den entsprechenden Werthen bei der Thymus z. B. eines sechs Monate alten Thieres messen.

Das Parenchym zeichnet sich hier wie in der Serie I durch seinen abnorm hohen Rindengehalt aus (Taf. III, Fig. 5 u. 6), der um so auffälliger ist, als bei zweien der Controllthiere typische Rindengebiete sich nicht weiter deutlich abgrenzen lassen.

Der Structurtypus ist hier offenbar der Hauptsache nach derselbe, wie er nach dem Eintritt des Geschlechtsreifeprocesses die Thymusdrüse bei einem Thier charakterisirt, das bereits vor der Pubertät castrirt worden ist. Ich erachte mich unter diesen Verhältnissen für berechtigt, aus den Serien IV und V den Schluss zu ziehen, dass auch eine nach dem Eintritt der Pubertät ausgeführte Castration die Thymus dahin beeinflussen kann, dass sie supranormalen Parenchymwerth mit abnorm hohem Rindengehalt zeigt. Ob diese Wirkung sich auf die Zeit gleich nach der Pubertät beschränkt, in welche Zeit ja meine Versuche fallen, oder ob auch bei älteren Thieren mit stärker involvirter Thymus ein ähnlicher Effekt hervorgebracht werden kann, muss bis auf weiteres dahingestellt bleiben.

* * *

Wie ist nun der anormale Parenchymreichthum aufzufassen, der sich bei einem castrirten Thier nach dem Alter zeigt, wo bei dem normalen Individuum die Geschlechtsreife eintritt? Vor allem: Ist er eine directe Folge der Castration oder vielleicht nur eine indirecte Folge der durch diesen Eingriff hervorgerufenen Veränderung in dem allgemeinen Stoffwechsel des Organismus? Gleichwie Jonson's Untersuchungen gezeigt haben, dass ein gewisser Parallelismus in dem Verhalten des Fettes und des Thymusparenchyms bei Hunger besteht, so liegt es nahe, sich zu denken, dass der vermehrte Fettansatz nach der Castration eine entsprechende Zunahme der Parenchymmenge der Thymus mit sich brächte. Andererseits haben Utterström's*) Versuche mit Thyreoideafütterung den Nachweis geliefert, dass das Verhalten des Fettgewebes



und das der Parenchymmenge nicht derart unlöslich mit einander verknüpft sind. Unter gewissen Verhältnissen vermag Thyreoideafütterung eine starke Abmagerung hervorzurufen, ohne dass eine ihr entsprechende Verminderung der Thymus eintritt. Die bisher angeführten Versuche erscheinen kaum geeignet, einen Anhaltspunkt für die Beantwortung der aufgestellten Frage zu liefern. Dagegen geht aus gewissen der im folgenden Abschnitt mitgetheilten Röntgenversuche hervor, dass, wo es gelungen ist, durch Röntgenbestrahlung die epithelialen Elemente in den Geschlechtsdrüsen derart zu schädigen, dass ähnliche Veränderungen wie nach Castrirung eingetreten sind, dort diese sich vollzogen haben, ohne dass gleichzeitig eine merkbare Aenderung im Fettbestande des Körpers stattgefunden hat. Es spricht dies entschieden für das, was ich hier eine mehr directe Einwirkung der Castration genannt habe, und gegen einen durch den allgemeinen Ernährungszustand vermittelten Einfluss auf die Thymus.

Es erhebt sich ferner die Frage, ob der supranormale Parenchymwerth als ein blosses Stehenbleiben des Organs auf einem infantilen Stadium — also eine „Persistenz“ des Thymusparenchyms — oder als eine active Zunahme desselben, eine Revivescenz oder eine Hypertrophie, aufzufassen ist. Die in den Serien IV und V erhaltenen Resultate, wo die Parenchymwerthe der castrirten Thiere in auffallendem Grade die normalen Werthe zur Zeit der Castration übersteigen, weisen darauf hin, dass die Annahme einer Persistenz nicht immer dazu ausreichen dürfte, das Verhältniss zu erklären. Für eine richtige Auffassung des fraglichen Verlaufs ist es indessen nothwendig, sich daran zu erinnern, dass das Thymusparenchym schon normaler Weise Schwankungen unterworfen ist und durchaus nicht als stabil und unveränderlich gedacht werden darf. Lymphozyten werden ständig aus dem Organ ausgeführt, und neue bilden sich statt dessen; es ist offenbar, dass das Gleichgewicht zwischen diesen Processen in der Thymus des castrirten Thieres ein anderes als das normale geworden ist. Der Unterschied zwischen dem Persistenz- und Revivescenzbegriff wird von diesem Gesichtspunkt aus recht gering.

Als eine Hypertrophie lässt sich indessen der Process kaum bezeichnen, wenn man mit diesem Begriff die Vorstellung verbindet, dass die Parenchymvermehrung progredient sein soll. Die mitgetheilten Erfahrungen sprechen im Gegentheil, wie bereits betont worden, dafür, dass das Organ zwar durch die Castration bis zur, möglicherweise sogar etwas über die Grenze der normalen Werthe hinaus gebracht werden kann, dass aber mit fortschreitendem Alter auch bei dem castrirten Thier eine Abnahme des Parenchyms stattfindet. Ist dies wirklich der Fall, so kann man sagen, dass eine Altersinvolution auch hier vorkommt: sie ist nicht aufgehoben, sondern nur ihrem Einfluss nach abgeschwächt und verlangsamt. Vielleicht könnte man dann auf Grund hiervon vermuthungsweise den Schluss wagen, dass der Einfluss der Geschlechtsdrüsen nicht gut das einzige Moment sein kann, das die normale Involution der Thymusdrüse beherrscht, sondern dass andere Faktoren — einer oder mehrere — dabei gleichfalls eine Rolle spielen. Um mit Sicherheit eine solche Auffassung begründen zu können, sind



freilich fortgesetzte Untersuchungen von Nöthen. Eine Erweiterung unserer Kenntniss von dem Connex zwischen der Thymus und den übrigen endokrinen Drüsen ist auch erforderlich, bevor man entscheiden kann, ob in einem oder einigen der übrigen Organe des endokrinen Systems diese anderen Factoren zu suchen sind.

II. Das Verhalten der Thymus nach Röntgenbestrahlung der Geschlechtsdrüsen.

In ihrer oben oft citirten Arbeit über die Altersveränderungen der Thymus beim Kaninchen sind Söderlund und Backman auf Grund der Ergebnisse der von ihnen ausgeführten Untersuchung über das Verhalten der Hoden in verschiedenen Altern zu dem Schluss gekommen, dass die regressiven Veränderungen in der Thymus normaler Weise zu derselben Zeit beginnen wie die Vorbereitungen zur Spermiogenese, und dass wir daher wahrscheinlich in dem spermiogenen Epithel und nicht in den interstitiellen Zellen die Ursache (soweit die Hoden in Betracht kommen) für die in der Thymus hervortretenden Veränderungen, welche die Altersinvolution kennzeichnen, zu suchen haben. Die interstitiellen Zellen spielen ihrer Ansicht nach hierbei keine Rolle, da sie während der Geschlechtsreife weder bezüglich ihrer Menge noch ihrer Structur auffällige Veränderungen erfahren. Schon meine oben mitgetheilten Ergebnisse gewähren eine gewisse Stütze für diese Auffassung. Sie haben ja gezeigt, dass der Einfluss der Castration auf die Thymus insofern eben an den Geschlechtsreifeprocess gebunden gewesen ist, als das castrirte Thier eine normale Thymus aufgewiesen hat, wenn es vor dem Beginn dieses Processes getödtet worden war, dagegen eine Thymus mit supranormalem Parenchymwerth, wenn es erst nach dem Eintritt des Geschlechtsreifeprocesses untersucht worden war.

Eine experimentelle Prüfung der Bedeutung, welche die epithelialen und interstitiellen Componenten in den Geschlechtsdrüsen für die Altersinvolution der Thymus besitzen, setzt indessen, um eine endgültige Beantwortung der Frage zu liefern, eine derartige Anordnung der Versuche voraus, dass nur die eine Componente des Drüsenparenchyms verändert wird, die andere dagegen in möglichst ungeschädigtem Zustande erhalten bleibt. Ein Mittel, um dieses Ziel zu erreichen, scheint mir die Röntgenbestrahlung darzubieten. Aus den Mittheilungen mehrerer Forscher [Albers-Schönberg (1903), Seldin (1903), Regaud (1906, 1908), Blanc (1906), Bergonié (1907), Tribondeau (1907), Dubreuille (1908), Herxheimer (1908), Hoffmann (1908), Simmonds (1909) u. a.] geht hervor, dass das spermiogene Epithel im Hoden, die Follikel in den Ovarien eine relativ hochgradige Empfindlichkeit gegen Röntgenbestrahlung besitzen, und dass sie nach einer solchen Behandlung der Drüse einer umfassenden Degeneration und Zerstörung auch bei Bestrahlungsdosen anheim fallen können, die keine nachweisbare Läsion der interstitiellen Zellen hervorrufen.

Die von mir angewandte Versuchsanordnung verfolgte den Zweck, ein derartiges Resultat hervorzurufen. Im Hinblick nicht nur auf die schädliche Allgemeinwirkung der Strahlen, sondern auch auf ihre von



Heineke (1905) und Rudberg (1907, 1909) nachgewiesene kräftig involvirende Wirkung auf die Thymusdrüse war es wichtig, den übrigen Körper und besonders die Thymusgegend möglichst vor Bestrahlung zu schützen.

Als Material sind zwei Würfe Kaninchen von je fünf Thieren (Serie VI und Serie VII) angewandt worden. Ein Thier wurde aus jedem Wurf als Controllthier herausgenommen. Die vier Versuchsthiere wurden gleichzeitig, in Rückenlage ausgespannt, insgesammt 6 Stunden lang bestrahlt. Diese Zeit bildet einen ungefähren Durchschnittswerth aus den Angaben über die Bestrahlungszeit, welche gewisse Forscher (Albers-Schönberg, Seldin) für hinreichend erachtet haben, um vollständige Nekrospermie oder Azoospermie beim Kaninchenhoden hervorzurufen. Das Röhrenmaterial bestand aus harten und mittelharten Bauer'schen, Hirschmann'schen und Müller'schen Röhren. Stromstärke 5 Ampère. Spannung 75 Volt. Elektrolytischer Strombrecher. Bei der Bestrahlung wurde die ganze Thoraxparthie durch Bleiblech gut geschützt, nach den ersten Seancen auch die Bauchparthie mittelst Aluminiumplatten. Um eine möglichst gleichförmige Intensität der Bestrahlung für alle Thiere zu erreichen, wurde ihre Lage bei jeder Seance so verändert, dass ein Thier, das das eine Mal dem Centrum des Strahlenkegels näher gelegen hatte, das nächste Mal eine mehr peripherische Lage erhielt.

Serie VI. Die Bestrahlung begann, als die Thiere das Alter von $1^1/_2$ Monaten erreicht hatten. Sie wurden der Einwirkung der Strahlen während insgesammt 6 Stunden in 12 Seancen von je 30 Minuten ausgesetzt. Die Bestrahlung musste über eine Zeit von zwei Monaten ausgedehnt werden; nach der vierten Seance musste nämlich ein Aufenthalt gemacht werden, da mehr oder weniger starke Hautwirkungen bei allen Thieren aufgetreten waren. Dieser Aufenthalt dauerte 5 Wochen. Das erste Thier wurde im Alter von $4^1/_2$ Monaten, 1 Monat nach Ende der Bestrahlung, untersucht, das zweite $2^1/_2$ Monate, das dritte $3^1/_2$ und das vierte $4^1/_2$ Monate nach der genannten Zeit.

1. Männliches Versuchsthier, $4^1/_2$ Monate alt. Auf der rechten Seite des Rückens eine kahle, ulcerirende Partie. Körpergewicht 1550 g.

Thymus 2,20 g, reducirtes Thymusgewicht 1,69 g, Rindenwerth 1,27 g, Markwerth 0,42 g.

Hoden: Im Allgemeinen nur eine Zellschicht in der Wand der Samencanälchen (Sertoli'sche Zellschicht). Das Canälchenlumen von einem protoplasmatischen Reticulum durchzogen. Keine Zelltheilungsbilder. Die interstitiellen Zellen zeigen nichts Besonderes. Keine Spermien in Ausstreichpräparaten aus der Epididymis.

2. Männliches Versuchsthier, 6 Monate alt. Körpergewicht 1550 g.

Thymus 1,55 g, reducirtes Thymusgewicht 1,10 g, Rindenwerth 0,90 g, Markwerth 0,20 g.

Hoden: Die interstitiellen Zellen intact. Die meisten Canälchen von demselben Aussehen wie bei No. 1. In einigen dagegen mehrere Reihen Zellen in Mitose begriffen. Keine Spermien.

2a. Männliches Controlthier, von demselben Alter wie das vorige, gleichzeitig mit diesem getödtet. Körpergewicht 1630 g.

Thymus 1,63 g, reducirtes Thymusgewicht 0,98 g, Rindenwerth 0,82 g, Markwerth 0,16 g.



Hoden: Das Epithel der Canälchen zeigt das Bild einer im vollen Gange befindlichen Spermiogenese: das Canälchenlumen bedeutend erweitert, Massen von Mitosen und entwickelten Spermien. Bewegliche Spermien in den Ausstreichpräparaten aus der Epididymis.

3. Männliches Versuchthier, 7 Monate alt. Leichte Coccidieninfection. Körpergewicht 1300 g.

Thymus 2,00 g, reducirtes Thymusgewicht 1,54 g, Rindenwerth 1,34 g, Markwerth 0,20 g.

Der Hoden zeigt dasselbe Bild wie bei No. 1. Keine Spermien.

4. Weibliches Versuchsthier, 8 Monate alt. Auf der rechten Seite des Bauches eine zweipfennigstückgrosse Hautnekrose. Körpergewicht 1530 g.

Thymus 1,70 g, reducirtes Thymusgewicht 1,22 g, Rindenwerth 0,97 g, Markwerth 0,25 g.

Ovarium: Die interstitiellen Zellen nicht von den Strahlen beeinflusst. Atretische Follikel in grosser Menge und von wechselnder Grösse, sowie einige dem Anschein nach völlig normale Primordial- und Graaf'sche Follikel.

Serie VII. Bei Beginn der Bestrahlung hatten die Thiere ein Alter von $2^1/_2$ Monaten erreicht. Länge der Bestrahlungszeit und der Seancen wie in Serie VI. Zwei Pausen wurden bei der Bestrahlung gemacht, auch hier durch schwere Röntgendermatitis bei den Thieren veranlasst, die erste, nach $2^1/_2$ Stunden Bestrahlung, $2^1/_2$ Wochen lang, die andere, nach weiteren $1^1/_2$ Stunden Bestrahlung, 1 Monat lang. Getödtet wurden die Thiere nach bezw. $^1/_2$, $4^1/_2$, $5^1/_2$ und $7^1/_2$ Monaten nach beendeter Bestrahlung.

1. Weibliches Versuchsthier, im Alter von 5 Monaten getödtet. Auf der linken Seite ein grosses Röntgengeschwür. Auch die Haut der rechten Seite stark angegriffen. Ovarien atrophisch, das linke mehr als das rechte. Körpergewicht 1200 g.

Thymus 2,25 g, reducirtes Thymusgewicht 1,64 g, Rindenwerth 1,47 g, Markwerth 0,17 g.

Rechtes Ovarium: Die interstitiellen Zellen unberührt; zahlreiche Bilder von Follikelatresie, keine Primordialfollikel, keine Graaf'schen Follikel. Der grössere Theil des Schnittes wird von Interstitialgewebe eingenommen, das eine gewisse Aehnlichkeit mit einem Corpus luteum aufweist, in welchem Gewebe die atretischen Follikel liegen.

Linkes Ovarium: Auch hier die interstitiellen Zellen ohne auffällige Veränderungen. Keine unveränderten Primordial- und Graaf'schen Follikel, atretische Follikel in Masse. Das ganze Ovarium von mit Epithel ausgekleideten Gängen durchzogen, zahlreiche Cysten in der Umgebung des Ovariums, besonders im Anschluss an die Tuba.

Zum Vergleich wurde das Ovarium eines ebenso alten unbestrahlten Thieres (No. 1a in Serie I) untersucht: es zeigte zahlreiche Primordial- und Graaf'sche Follikel; reichlich interstitielles Gewebe. Nur vereinzelte atretische Follikel und Corpora lutea.

2. Weibliches Versuchsthier, 9 Monate alt. Hautnekrosen auf beiden Seiten des Bauches. Körpergewicht 1780 g.

Thymus 2,45 g, reducirtes Thymusgewicht 1,79 g, Rindenwerth 1,28 g, Markwerth 0,51 g.

Die beiden Ovarien atrophisch; sie zeigen mikroskopisch weder Primordialnoch Graaf'sche Follikel, dagegen reichlich atretische Follikel. Die degenerativen Veränderungen scheinen hier auch die interstitielle Drüse zu umfassen: die Zellkerne



sind sehr blass, an einigen Stellen stark roth gefärbt (chemische Deconstitution), das Protoplasma blass, körnig.

3. Männliches Versuchsthier, 10 Monate alt. Körpergewicht 1675 g.

Thymus 1,00 g, reducirtes Thymusgewicht 0,38 g, Rindenwerth 0,33 g, Markwerth 0,05 g.

Hoden: Ausser vereinzelten Canälchen mit nur Sertoli'scher Schicht in der Wandung trifft man hier solche mit typischer Zellbekleidung und im Gange befindlicher Spermienbildung an. In der Epididymis eine Menge von Spermien! Die interstitiellen Zellen relativ spärlich, ohne Veränderungen.

4. Männliches Versuchsthier, 12 Monate alt. Körpergewicht 1730 g.

Thymus 1,05 g, reducirtes Thymusgewicht 0,37 g, Rindenwerth 0,33 g, Markwerth 0,04 g.

Hoden wie bei No. 3. Bewegliche Spermien!

4a. Männliches Controlthier, von demselben Alter wie das vorige, gleichzeitig mit diesem getödtet. Körpergewicht 2040 g.

Thymus 1,35 g, reducirtes Thymusgewicht 0,74 g, Rindenwerth 0,67 g, Markwerth 0,07 g.

Die Hoden weisen alle Zeichen einer lebhaften Spermiogenese auf.

Bei der Beurtheilung der Werthe des absoluten und reducirten Thymusgewichts, die bei den Versuchsthieren der soeben beschriebenen Serien erhalten worden sind (siehe Figur 12), ist es nothwendig, gewisse Factoren zu berücksichtigen, die zweifellos neben dem beabsichtigten Eingriff und mehr indirect eine Einwirkung auf die Thymus ausgeübt haben können. Nach H. Rudberg scheint die Thymus, auch in dem Falle, dass sie vor directer Einwirkung geschützt ist, eine schädliche Beeinflussung durch die Röntgenstrahlen erfahren zu können. Einerseits wirkt in diesem Sinne die Secundärstrahlung, die von den beleuchteten Partien ausgeht, andererseits scheinen leukolytische Stoffe in Blut und Lymphe gebildet werden zu können. Von diesen Factoren scheint, Rudberg's Darstellung nach zu urtheilen, der letztere eine verhältnissmässig untergeordnete Rolle zu spielen; nicht dagegen der erstere. Wenn auch die indirecte Wirkung, die durch die Secundärstrahlung hervorgebracht wird, am stärksten in der Zeit gleich nach der Bestrahlung ist und eine Restitution sehr bald einzutreten scheint, so schliesst dies doch nicht aus, dass man in meinen Fällen mit der Möglichkeit einer solchen indirect hervorgerufenen Involution zu rechnen hat, da ja die Bestrahlung über eine so lange Zeit wie $1^1/_2$—2 Monate hin ausgedehnt wurde. Wenn hierzu kommt, dass der Zustand des Versuchsthieres nicht der allerbeste gewesen ist — sie haben sämmtlich schwere Röntgendermatitiden gezeigt, das Körpergewicht hat zeitweise abgenommen — so kann man aus guten Gründen vermuthen, dass die erhaltenen Werthe höchst wahrscheinlich grösser gewesen wären, wenn es möglich gewesen wäre, diese negativ wirkenden Momente ganz zu eliminiren.

Aus den zuletzt mitgetheilten Versuchsprotokollen geht hervor, dass die röntgenbestrahlten Geschlechtsdrüsen bei der Untersuchung recht verschiedene Resultate aufgewiesen haben, weshalb es am richtigsten sein dürfte, mit Bezug hierauf die Thiere in gewisse Gruppen zusammen zu stellen.



1. Die Thiere 3 und 4 in der Serie VII (die Thiere, bei denen die längste Zeit zwischen Eingriff und Untersuchung verflossen war) bilden dabei eine Gruppe für sich. Hier kamen sowohl bewegliche Spermien als Zeichen einer vorsichgehenden Spermiogenese vor. Es ist natürlich nicht möglich, bestimmt zu behaupten, dass die Spermiogenese früher hier völlig eingestellt gewesen ist, indessen sprechen die deutlichen regenerativen Veränderungen, die in vielen Tubuli noch vorhanden waren, und das Vorkommen von Kanälchen, deren Epithel andauernd nur Sertoli'sche Zellen zeigte, dafür, dass die Spermiogenese hier als ein vor relativ kurzer Zeit begonnener Process aufzufassen, m. a. W., dass nach dem Eingriff eine Regeneration hier eingetreten ist. Aus Simmond's (1909) u. a. Erfahrungen ist es ja bekannt, dass eine solche Regeneration einige Zeit nach der Röntgenbestrahlung wirklich zu Stande kommt.

Es ist nun bemerkenswerth, dass diese beiden Thiere die niedrigsten Parenchymwerthe der Thymus von allen in dieser Serie zeigen, so niedrige, dass die Thiere auch bezüglich der Thymusverhältnisse als eine Gruppe für sich bildend bezeichnet werden können. Sie gewähren hierdurch eine augenfällige Bestätigung für die Erfahrung betreffs der deprimirenden Einwirkung der functionell thätigen Geschlechtsdrüsen auf die Thymus.

2. Eine Sonderstellung kann ferner dem Thiere 2 in der Serie VII zugesprochen werden, indem hier durch die Röntgenisirung offenbar nicht nur die epithelialen Elemente in dem Ovarium zerstört worden sind, sondern auch, allem nach zu urtheilen, die interstitiellen Zellen Schaden gelitten haben. Es verdient hervorgehoben zu werden, dass die Thymus dieses Thieres nicht nur den absolut höchsten Werth, der in diesen Serien überhaupt vorkommt, aufweist, sondern auch die einzige ist, die einen offenbar supranormalen Parenchymwerth darbietet; einen bestimmten Schluss aus diesem einzigen Fall zu ziehen, wäre indessen sicherlich verfrüht.

3. Das Thier VI: 4 zeigt im Ovarium unbeschädigtes interstitielles Gewebe, aber auch eine Anzahl, allem nach zu urtheilen, intacter Follikel. Der Parenchymwerth der Thymus liegt sehr nahe den normalen Durchschnittswerthen.

4. Die übrigen vier Thiere VI: 1, VII: 1, VI: 2 und 3 lassen sich bezüglich der Verhältnisse der Geschlechtsdrüsen in einer Gruppe zusammenstellen. Bei ihnen ist es gelungen, die epithelialen Elemente zu zerstören, ohne dass die interstitiellen eine Schädigung zeigen. Insofern kann man also sagen, dass es hier gelungen ist, die bei dem Versuch beabsichtigten Verhältnisse hervorzurufen.

Was die Thymus bei diesen Thieren betrifft, so geht aus dem Versuchsprotokoll hervor, dass VI: 3 einen etwas supranormalen Parenchymwerth aufweist, die übrigen drei etwas subnormale Werthe, alles im Vergleich mit Söderlund und Backman's betreffenden Durchschnittswerthen. Dagegen übertrifft VI: 2 in dieser Hinsicht das entsprechende Controlthier VI: 2a.

Das Ergebniss ist offenbar kein klares und unzweideutiges, und ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich dies in erster Linie der Einwirkung

zuschreibe, welche die Röntgenbestrahlung auf den Allgemeinzustand der Thiere ausgeübt hat.

Es ist wohl möglich, dass man auf Grund der hier gewonnenen Erfahrung die Röntgenisirung so einrichten könnte, dass ein grösserer Theil dieser Allgemeinwirkung eliminirt würde, als es in meinen Versuchen der Fall gewesen ist. Indessen scheint mir das beabsichtigte Resultat — Zerstörung der epithelialen Elemente in den Geschlechtsdrüsen unter Erhaltung der interstitiellen — auf andere Weise leichter und sicherer erreicht werden zu können als durch die Röntgenisirung. Ich hoffe Gelegenheit zu erhalten, in einer künftigen Mittheilung über das Ergebniss derartiger Versuche zu berichten, und enthalte mich daher vorläufig des Versuchs, aus dem vorliegenden Material Schlüsse bezüglich des fraglichen Punktes zu ziehen. Da diese Röntgenversuche jedoch einen Beitrag zur Beleuchtung des Einflusses der functionirenden Geschlechtsdrüse auf die Thymus liefern, habe ich es von diesem Gesichtspunkt aus für angebracht gehalten, sie mitzutheilen.

Zusammenfassung der Hauptergebnisse.

1. Castrirung vor der Pubertät hat, wenn die Thiere nach dem Eintritt des normalen Geschlechtsreifealters untersucht wurden, nicht nur Vergrösserung des Thymuskörpers, sondern auch supranormalen Parenchymwerth zur Folge gehabt; vor allem ist der Lymphocytenbestand des Organs grösser als normal, und dies kommt in einem supranormalen Rindenwerth zum Ausdruck. Die Anzahl der Hassal'schen Körper ist sowohl in dem Organ in seiner Gesammtheit als pro Cubikmillimeter gerechnet wahrscheinlich subnormal, jedenfalls nicht vermehrt. Qualitative Veränderungen innerhalb des Thymusparenchyms haben sich nicht nachweisen lassen.

2. Castrirung vor der Pubertät hat bei den Thieren, die vor dem Zeitpunkt des normalen Eintritts dieser letzteren zur Untersuchung gelangten, keine Veränderung in der Thymusdrüse hervorgerufen. Auch das Verhalten des Körpergewichts und des Fettgewebes zeigt bei diesen Thieren keine Beeinflussung durch den Eingriff.

3. Castrirung, ausgeführt nach dem Eintritt der vollen Geschlechtsreife, kann auf die Thymus in derselben Weise einwirken, wie unter 1 angeführt worden ist. Die Parenchymmenge kann dabei Werthe aufweisen, die höher liegen als die normalen Durchschnittswerthe für das Alter, in welchem die Castrirung ausgeführt wurde.

4. Der supranormale Parenchymwerth bei einem castrirten Thier, das nach dem Zeitpunkt des normalen Eintritts der Geschlechtsreife untersucht wird, lässt sich demnach nicht lediglich als Persistenz des Parenchyms charakterisiren. Das Verhältnis zwischen der Ausfuhr von Lymphocyten aus dem Organ und der Regeneration innerhalb desselben ist durch den Eingriff ein anderes als das für das betreffende Alter normale geworden. Der Process kann, von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, eher als eine Revivescenz bezeichnet werden. Eine Hypertrophie progredienten Charakters ist er dagegen nicht; nachdem das



neue Verhältnis rasch genug erreicht worden ist, scheint mit zunehmendem Alter der Thiere eine Reduction des Thymusparenchyms auch hier einzutreten: die Altersinvolution scheint verlangsamt, aber nicht vollständig aufgehoben.

5. Dieser Umstand macht es wahrscheinlich, dass der Einfluss der Geschlechtsdrüsen, wenn auch vielleicht der kräftigst wirkende, doch nicht der einzige Factor bei der Hervorrufung der Altersinvolution der Thymusdrüse ist.

6. Durch Röntgenbestrahlung der Hoden lässt sich der Eintritt der Spermiogenese in einen späteren Zeitpunkt als den normalen verlegen. Eine entsprechende Verschiebung des Eintritts der Altersinvolution in der Thymus scheint dann gleichfalls stattzufinden.

Literatur.

1) 1903. Albers-Schönberg, Ueber eine bisher unbekannte Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Organismus der Thiere. Münchener med. Wochenschr. No. 43.

2) 1898. Calzolari, Recherches expérimentales sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle des testicules. Arch. ital. de biologie. T. XXX.

3) 1905. Goodall, The postnatal changes in the thymus of Guinea pigs and the effect of castration on thymus structure. Journ. of Physiology. Vol. XXXII.

4) 1905. 1. Hammar, Zur Histogenese ùnd Involution der Thymusdrüse. Anatomischer Anz. Bd. XXVII.

5) 1905. 2. Derselbe, Ueber Thymusgewicht und Thymuspersistenz. Verhandl. d. anat. Gesellschaft. Genf.

6) 1906. Derselbe, Ueber Gewicht, Involution und Persistenz der Thymus im Postfötalleben des Menschen. Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abth.

7) 1909. Derselbe, Der gegenwärtige Stand der Morphologie und Physiologie der Thymusdrüse. Wiener med. Wochenschr.

8) 1905. Heineke, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Mittheil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.

9) 1904. Henderson, On the relationship of the thymus to the sexual organs. The influence of castration. Journ. of Physiology. Vol. XXXI.

10) 1907. Jonson, Studien über die Thymusinvolution. Die accidentelle Involution bei Hunger. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 73.

11) 1910. Lindberg, Zur Kenntniss der Alterscurve der weissen Blutkörperchen beim Kaninchen. Folia Haematologica. Bd. 9. T. 1.

12) 1904. Paton und Goodall, Contribution to the physiology of the thymus. Journ. of Physiology. Vol. XXXI.

13) 1904. Paton, The relationship of the thymus to the sexual organs. II. The influence of removal of the thymus on the growth of the sexual organs. Ibidem. Vol. XXXII.

14) 1907. Rudberg, Studien über die Thymusinvolution. I. Die Involution nach Röntgenbestrahlung. Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abth.

15) 1909. Derselbe, Om thymusinvolutionen efter Röntgenbestrålnung jämte Några iakttagelser öfver leukolysen i öfrigt hos Röntgenbestrålade djur. Inaug.-Dissert. Uppsala.

16) 1903. Seldin, Ueber die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf innere Organe und den Gesammtorganismus der Thiere. Fortschr. d. Röntgenstr. Bd.VII.



17) 1909. Simmonds, Ueber die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf den Hoden. Ebenda. Bd. XIV.

18) 1909. Soli, Contributo alla funzione del timo nel pollo e in alcuni mammiferi. Mem. d. R. accad. d. Sc. Lett. ed Arti in Modena. Ser. 3. Vol. 9.

19) 1910. Squadrini, Il comportamento del timo nelle varie età della vita post-fetale nei bovini. Pathologica. II. No. 28.

20) 1909. Syk, Ueber Altersveränderungen in der Anzahl der Hassal'schen Körper, nebst einem Beitrag zum Studium der Mengenverhältnisse der Mitosen in der Kaninchenthymus. Anat. Anz. Bd. 34.

21) 1909. Söderlund und A. Backman, Studien über die Thymusinvolution. Altersveränderungen der Thymusdrüse beim Kaninchen. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 73.

22) 1907. Valtorta, Timo ed ovaia. Nota preventiva. Annali di Ostetr. e ginec. No. 10.

23) 1909. Derselbe, Timo ed ovaia. Ibidem. No. 1.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel II u. III.

Tafel II.

Figur 1. Durchschnittliche Körpergewichte: —— der Versuchsthiere, ----- der Controllthiere der Serie I.

Figur 2. Die breiten Columnen geben die Thymusgewichte der Thiere der Serie I an, die schmalen die entsprechenden Durchschnittswerthe nach Söderlund und Backman; der schwarze Theil der Columne entspricht dem Marke, der gestrichelte der Rinde, der unausgefüllte dem Interstitialgewebe.

Figur 3. —— = Curve der relativen Thymusgewichte der Versuchsthiere der Serie I; ----- = Curve der mittleren Gewichte in der fraglichen Altersperiode nach Söderlund und Backman.

Figur 4. —— = Curve der absoluten Markgewichte der Versuchsthiere der Serie I; ----- = Curve der mittleren Gewichte in der fraglichen Altersperiode nach Söderlund und Backman.

Figur 5. Curven der absoluten Rindengewichte. (Entsprechende Bezeichnungsweise wie in Fig. 4.)

Figur 6. —— = Anzahl der Hassal'schen Körper pro Cubikmillimeter Mark der castrirten Thiere der Serie I; ----- = Mittelwerthe in der fraglichen Altersperiode nach Syk.

Figur 7. Gesammtanzahl der Hassal'schen Körper des Markes. (Entsprechende Bezeichnungen wie in Fig. 6.)

Figur 8. —— = Gesammtzahl der Mitosen im Parenchym, ----- = in der Rinde, = im Marke der castrirten Thiere der Serie I.

Figur 9. Zahl der Mitosen pro Cubikmillimeter bei den castrirten Thieren der Serie I. (Bezeichnungen wie in Fig. 8.)

Figur 10. Bezeichnungen wie in Fig. 2.

Figur 11. Bezeichnungen wie in Fig. 2.

Figur 12. Serie VI und VII. (Bezeichnungen wie in Fig. 2).



Tafel III.

Thymusdrüsen von **Kaninchen,** in **Cedernholzöl** aufgeklärt, in durchfallendem Licht **photographiert.**

Figur 1. Von I: 1a und 1.
Figur 2. Von I: 5 und 5a.
Figur 3. Von II: 3 und 3a.
Figur 4. Von IV: 1 und 1a.

Controlthymus rechts, vom **Betrachter** aus gerechnet, placirt, ausser in Fig. 1, wo sie links **placirt ist.**

Schnittbilder. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

Figur 5. Querschnitt von IV: 1.
Figur 6. Querschnitt von IV: 1a.



V.

Zur Genese der Gallensteine.[1])

Von

Privatdocent **H. Schade**, Kiel.

(Hierzu Tafel IV u. V und 5 Abbildungen im Text.)

Nachdem es in einer früheren Arbeit[2]) gelungen war, die Genese der Harnsteine durch colloidchemische Untersuchungen unserem Verständniss näher zu bringen, lag es nahe, die gleiche Untersuchungsart für die Probleme der Gallensteinentstehung in Anwendung zu ziehen. Die nachstehende Arbeit möge zeigen, in wie weit auch für die Frage der Gallensteingenese eine Förderung durch Anwendung und Uebertragung der Erfahrungen der Colloidchemie erreicht werden konnte.

Lösungsverhältnisse in der Galle.

Den Ausgangspunkt der Untersuchungen hat die möglichste Klarstellung der physikalisch-chemischen Lösungsverhältnisse in der Galle gebildet. Die hier sich aufwerfenden Fragen sind allerdings zum Theil recht complicirter Art und bei dem heutigen Stande unseres Wissens nur recht lückenhaft zu beantworten. Man pflegt die Lösungsbestandtheile der normalen Galle in zwei Gruppen zu trennen, d. h. wasserlösliche und wasserunlösliche Substanzen zu unterscheiden. Die für die Gallensteinfrage wichtigsten wasserlöslichen Gallensteinbestandtheile sind: Cholate, fettsaure Salze, Bilirubin, Lecithin und Schleimstoffe. Hiervon sind zunächst Lecithin und Schleim ganz zweifellos Colloide. Ueber das Bilirubin soll unten zusammen mit dem Bilirubinkalk abgehandelt werden. Schwierig ist besonders die Frage nach der Lösungsform der Cholate und der Seifen. Nur über die letzteren liegen ausführlichere colloidchemische Untersuchungen vor. Man pflegt sie als „Semicolloide" zu bezeichnen, um damit zum Ausdruck zu bringen, dass ihnen eine Grenzstellung zukommt zwischen den wahren Lösungen der kristalloiden Substanzen und der suspensoiden Vertheilungsart der eigent-

1) Vorgetragen und demonstrirt am 18. November 1909 in der medicinischen Gesellschaft zu Kiel.

2) Münchener med. Wochenschr. 1909. No. 1 und 2. Schade, Zur Entstehung der Harnsteine. Vergl. hierzu Zeitschr. f. Urologie. 1910. W. Ebstein, Die Harnblase bei der Bilharziakrankheit und ihre Beziehungen zur Urolithiasis.



lichen Colloide. Bei hohen Seifenconcentrationen entsteht eine colloidale Lösung des fettsauren Salzes; solche Lösungen (z. B. 28 pCt.) zeigen gar keine osmotischen Druckkräfte, sie erstarren beim Abkühlen zu Gallerte und werden von concentrirter Salzlösung gleichwie z. B. Eiweiss ausgesalzen. Steigt die Verdünnung, so dissociirt sich, wie die Leitfähigkeitsbestimmungen beweisen, das fettsaure Salz in seine Ionen, d. h. es geht in wahre Lösung über; zugleich aber tritt ein anderer Vorgang ein, der sich in dem Milchigwerden der verdünnten Seifenlösung auch dem unbewaffneten Auge verrät: durch Hydrolyse kommt gleichzeitig mit der Verdünnung eine Umbildung der Seife in Fettsäure und Natronlauge zu Stande, wobei die wasserunlösliche Fettsäure als „Emulsionscolloid" die milchige Trübung bedingt[1]). Für die in der Galle gegebenen sehr niedrigen Seifenconcentrationen ist demgemäss der Zustand echter Lösung anzunehmen, indem wahrscheinlich daneben noch Spuren hydrolytisch gebildeter Fettsäure als feinste Tröpfchen vorhanden sind. Erheblich weniger sind wir über die Lösungsform der Cholate, Hypocholate und Taurocholate orientirt. Wir kennen sie als gut kristallisirende Salze, die sich leicht in Wasser lösen, und sind gewohnt, die Lösungen als stabile zu betrachten. Andererseits aber ist zu betonen, dass auch die concentrirten Cholate (10 pCt.), wie ich mich überzeugen konnte, durch Kochsalz[2]) ebenso wie die concentrirten Seifen leicht aussalzbar sind und dass sie dabei in Form von deutlich sichtbaren Tropfen zur Abscheidung kommen; und ferner treten auch bei den Cholaten, wieder in Analogie zur Seife, bei niederen Concentrationen [z. B. beim Natrium glycocholicum bei ca. 1 pCt. und darunter; vergl. auch Buglia[3])] opalisirende Trübungen ein, die auf colloide Antheile schliessen lassen[4]). Demnach scheint es, als ob die oft gezogene Parallele zwischen Cholat- und Seifenlösungen auch darin ihren Ausdruck finden wird, dass beide semicolloiden Charakters sind. Doch muss bei dieser Frage vorerst noch mancherlei offen bleiben, glücklicherweise ohne beträchtliche Störung für unser Thema, da die Cholate nicht als Aufbaumaterial für die Gallensteine in Betracht kommen.

Die hauptsächlichsten Steinbildner sind unter den wasserunlöslichen Bestandtheilen der Galle zu suchen. Zu dieser Gruppe der Gallenstoffe gehören vor allem die Fette, das Cholesterin und der Kalk, sei es in Verbindung mit Bilirubin oder mit Kohlensäure. Die Art der „Lösung" dieser wasserunlöslichen Substanzen ist am besten bei den Fetten untersucht. Man weiss, dass das Fett in der Seifenlösung und ebenso in der Cholatlösung durch eine Reihe in gleichem Sinne wirken-

1) Näheres sowie Literatur siehe H. Freundlich, Capillarchemie. Leipzig. 1909. S. 437.

2) Schon in 25 proz. Kochsalzlösung scheiden sich die Cholate trüb milchig aus (Schade).

3) Biochem. Zeitschr. 22, 4. 1909.

4) Auch beim Schütteln von Cholatlösungen mit Benzin, Benzol u. a. tritt „Bildung von Häutchen" auf, ein weiterer Beleg (cf. A. Freundlich, l. c., S. 442—444) für das Vorhandensein colloider Antheile in der Lösung.



der Vorgänge[1]) eine erhebliche Verringerung seiner Oberflächenspannung erfährt, dass es deshalb leichter in den Zustand der Emulsion geräth und sich in einer solchen erhält, und schliesslich, dass auch der Zustand, in dem es dem Auge völlig klar in der Lösung aufgelöst erscheint, nur graduell von der gewöhnlichen Emulsion unterschieden ist, indem die Tröpfchen unter den Schwellenwerth der Sichtbarkeit verkleinert sind und nur noch ultramikroskopisch erkannt werden können. Ein analoges Verhalten dürfen wir auch beim Cholesterin annehmen. Dieses wird ebenfalls durch Seife[2]) und, wie ich unter den Mikroskop beobachten konnte, in gleicher Weise auch durch Cholate in Tropfenform in Lösung gebracht: bei der Auflösung sieht man zunächst am Rande der Kristalle myelinartige Klümpchen auftreten, die sich allmählich mehr und mehr zertheilen, d. h. zunächst zu einer noch deutlich kenntlichen Emulsion und von da zu der scheinbar „klaren" Lösung führen. Colloidchemisch sind daher beide, sowohl Fett wie Cholesterin, bei ihrer Vertheilung in der Galle zu den „Emulsionscolloiden" zu zählen. Keineswegs aber ist dieses so zu verstehen, dass nun in der Galle die Tröpfchen des Fettes und die des Cholesterius als räumlich getrennte Gebilde nebeneinander erscheinen. Vielmehr findet, wie theoretisch zu erwarten und wie weiter unten[3]) experimentell bestätigt gefunden wurde, eine innige Vermischung derart statt, dass in den Tröpfchen die durch die jeweilig gegebenen Mengenverhältnisse bestimmten Antheile beider Substanzen vereint vorhanden sind.[4])

Weiterhin wird von Galle, wenn auch nicht immer, so doch häufig trotz seiner Wasserunlöslichkeit Bilirubinkalk und Kalkcarbonat in „Lösung" erhalten. Bei diesen Stoffen aber handelt es sich nicht wie beim Fett und Cholesterin um einen umkehrbaren Vorgang der Lösung und Ausfällung, sondern lediglich um eine colloidchemische Verhinderung, resp. Verlangsamung des an sich nothwendigen Ausfällungsvorganges dieser Substanzen. Derartige Erscheinungen finden sich auch sonst häufig in vitro und im Körper, so z. B. bei der Löslichkeitserhaltung von wasserunlöslichen anorganischen Salzen im Serum. Sie sind als „Schutzwirkungen" von seiten der in der reagirenden Lösung enthaltenen Colloide bekannt, und auch bereits ziemlich eingehend studirt. Das

1) Der wichtigste Factor ist die Verringerung der Oberflächenspannung des Fettes; so beträgt z. B. die Oberflächenspannung von Rüböl gegen Wasser 15 dyn, diese wird durch Alkali (2,5 g Soda) auf 5,6 dyn, durch Galle (9 proc. Ochsengalle) sogar auf 2,3 dyn, d. h. um das 6,5fache des ursprünglichen Betrages reducirt. Näheres siehe H. Freundlich, Capillarchemie. Leipzig. 1909. S. 457 u. s. w.

2) Vergl. A. Müller, Allgemeine Chemie der Colloide. Leipzig. 1907. (Aus G. Bredig, Handbuch der angewandten physikalischen Chemie. Bd. VII.)

3) Siehe die Ergebnisse der Ausfällungsversuche von Cholesterin bei gleichzeitiger Anwesenheit von Oel, Fett und dergl.

4) Dieselben Gesetzmässigkeiten, welche für die ölige Phase gelten, haben naturgemäss gleiche Giltigkeit für die in colloidaler Emulsion befindlichen Fettsäure- resp. Gallensäureantheile. Streng genommen haben wir es somit in der cholesterinhaltigen Galle mit feinsten Tröpfchen zu thun, in denen Fett, Fettsäure, Gallensäure und Cholesterin sich in gegenseitiger Lösung befinden.

schützende Colloid wirkt namentlich in der Weise, dass es die feinste Vertheilungsform, d. h. den intermediären Colloidzustand[1]) der ausfallenden Substanz auf mehr oder weniger lange Zeit erhält, um bei eintretender Adsorptionsüberladung oder bei sonst gegebenem Anlass, z. B. beim Hinzukommen einer anderweitigen Ausfällung, die gesammte Masse zumeist mit einem Schlage zum Ausfallen kommen zu lassen. In ganz besonders hohem Masse trifft diese Schutzwirkung in der Galle für den Bilirubinkalk zu; dabei darf auf Grund der eingehenden Beobachtungen Naunyn's[2]) über die Ausfällbarkeit dieser Substanz aus der Galle, insbesondere auf Grund der charakteristischen Empfindlichkeit des „Lösungszustandes“ gegenüber kleinsten Mengen von H- und OH-Ionen, mit Recht der Schluss gezogen werden, dass auch in dem von der Gallenflüssigkeit in „Lösung“ gehaltenen Bilirubinkalk ein Colloid und zwar ein solches aus der Gruppe der instabilen Suspensionscolloide vorliegt.

In kurzer Zusammenfassung kann man demnach die Galle hinsichtlich ihres physikalisch-chemischen Verhaltens dahin charakterisiren, dass sie eine complicirte Mischlösung von Krystalloiden (organischer und anorganischer Art) und Colloiden darstellt, wobei unter den für die Gallensteinbildung hauptsächlich in Betracht kommenden Bestandtheilen in dem Cholesterin ein Emulsionscolloid und in dem Bilirubinkalk ein Suspensionscolloid gegeben ist.

Ausfällungsbedingungen.

An der Klarstellung der Ausfällungsbedingungen des für die Gallensteinbildung wesentlichsten Baumaterials, des Cholesterins, ist namentlich in den letzten Jahren wieder vielfach gearbeitet worden. Colloidchemische Bearbeitungen hierher gehöriger Fragen liegen indess nur wenige vor.

Die interessanten Untersuchungen von Porges und Neubauer (Biochem. Zeitschr. Bd. 7. S. 152. 1907) über das physikalisch-chemische Verhalten des Cholesterins lassen sich leider nicht für Cholesterin-Cholatlösungen verwerthen. Die physiko-chemische Theorie von Lichtwitz[3]) von der elektrostatisch bedingten Colloidausfällung des Cholesterins hat sich, wie namentlich Bacmeister[4]) und Porges[5]) nachgewiesen haben und wie bei der Unzulänglichkeit der gemachten Voraussetzungen auch wohl kaum anders zu erwarten war, als nicht zutreffend erwiesen.

Indem ich im Uebrigen hinsichtlich der Literatur besonders auf die neueren Arbeiten von Bacmeister[4]) und Ehrhard[6]) verweise, möchte ich hier mich auf eine kurze Skizzirung des heutigen Standes unseres Wissens beschränken.

---

1) Vergl. die Arbeiten von P. P. von Weimarn in der Colloidzeitschr. Bd. 3 u. 4. 1908 u. 1909.

2) Naunyn, Klinik der Cholelithiasis. Leipzig. 1892. S. 18—19.

3) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 92. S. 101.

4) Münchener med. Wochenschr. 1908. No. 5, 6 u. 7 und 1909, No. 19.

5) Colloidzeitschr. 1909. Bd. 5. S. 301.

6) Arch. f. klin. Chir. 1907. Bd. 83. S. 1118.



Eine Einengung der Galle durch Wasserentziehung, z. B. durch Eintrocknen oder durch Resorption in der Gallenblase, führt, wie schon Naunyn erkannt hat, nicht zum Ausfallen krystallinischen Cholesterins. Vielmehr dickt sich die Galle unter Beibehaltung ihres gleichförmigen colloiden Charakters einfach ein; aus den gelösten Colloiden, den „Solen", bilden sich seifen- oder harzähnliche Massen, die „Gele", wobei die Beständigkeit der Zertheilung des Cholesterins nicht derart geändert wird, dass es in mikroskopisch sichtbarer Form zur Abscheidung gelangt. Auch ist die durch mässige Eindickung erzielte Colloidveränderung in der Hauptsache reversibel: bei Zusatz von Wasser löst sich die Galle wieder zu einer stabilen dünnflüssigen Gallerte auf.

Wohl aber lässt sich durch Aenderungen in den Concentrationen der einzelnen Gallenbestandtheile auf verschiedene Weise ein Ausfallen des Cholesterins herbeiführen, und zwar

a) durch eine Erhöhung der Cholesterinconcentration und

b) durch Verringerungen in der Concentration der „Lösungsmittel" für das Cholesterin.

Nach der älteren Naunynschen Anschauung sollte bekanntlich durch die productiv secretorische Thätigkeit der Gallenblasenepithelien eine Uebersättigung der Gallenblasenflüssigkeit mit Cholesterin eintreten[1]). Doch hat sich diese — von den neueren Autoren wie namentlich von Aschoff und Bacmeister verlassene — Annahme nicht experimentell stichhaltig erwiesen. Auch der Vergleich der in der Literatur niedergelegten Analysen über Leber- und Blasengallen lässt nirgends erkennen, dass in der Gallenblase eine Neubildung von Cholesterin stattgefunden hätte. Die Concentration des Cholesterins steigt bei dem Einengungsprocess in der Gallenblase nicht merklich mehr an als die Concentrationen der sonstigen Lösungsbestandtheile.[2]) Trotzdem aber darf der Cholesteringehalt der Galle keineswegs als constant angenommen werden. Abgesehen von den zufälligen, in ihrer Natur nicht geklärten Schwankungen[3]) sind in jüngster Zeit auch unter dem Einfluss von Blutgiften[4]) und unter der Wirkung einer Eiweissüberernährung[5]) Cholesterinanreicherungen in der Galle beobachtet. Keineswegs aber spielen diese Verhältnisse bei der Entstehung der Gallensteine eine erhebliche Rolle. Nur im Einzelfall könnte vielleicht einmal, z. B. bei Leukämikern u. dergl., das Moment der Cholesterinübersättigung mit in Betracht zu ziehen sein.

Die Hauptursache ist vielmehr nach dem übereinstimmenden Urtheil aller neueren Autoren in den Momenten gegeben, welche in der Gallenblase zu einer Verschlechterung der Lösungsbedingungen für das Chole-

1) Naunyn, l. c.

2) Vergl. z. B. die Zusammenstellung bei Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1906. S. 551.

3) Vergl. z. B. die Analysenresultate von Jankau in Naunyn's Cholelithiasis, l. c., S. 10—12.

4) Kosumoto, Biochem. Zeitschr. Bd. 13. S. 354—364. 1908.

5) Goodmann, Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Ausscheidung von Gallensäuren und Cholesterin durch die Galle. Beiträge zur chem. Physiol. 9. 1907.



sterin führen. Dieser Effekt wird vor allem durch eine etwa eintretende Infection der Gallenblase bewirkt. Gérard[1]) wies nach, dass bei Impfung mit Bact. coli in einer künstlich mit Cholesterin gesättigten Galle eine Ausfällung des Cholesterins eintrat. Kramer[2]), Bacmeister[3]), Exner und Heyrowski[4]) u. A. haben diese Befunde bestätigt und erweitert. Heute wissen wir, dass sowohl Bact. coli, als auch Bac. typhi, Bac. pyocyaneus und proteus (nicht aber Staphylococcus aureus [Kramer]) zu einer Ausfällung des Cholesterins aus der Galle führen und zwar ist dieser Vorgang, wie besonders Exner und Heyrowski festgestellt haben, die Folge einer Zersetzung der das Cholesterin in Lösung haltenden Cholate[5]). Dabei wird etwaige bei der infectiösen Zersetzung entstehende Säure in gleichem Sinne unterstützend wirken (vergl. Kramer l. c. und Lichtwitz[6]), indem sie noch weiterhin Cholate durch Ueberführung in die unlösliche Säureform ausschaltet. Zur Ausfällung des Cholesterins aus der Galle ist aber keineswegs die Infection eine conditio sine qua non. Auch bei steriler Aufbewahrung tritt, wie wiederum Bacmeister (l. c.) in seinen schönen Arbeiten gezeigt hat, eine „innere chemische Umsetzung" ein, „welche die Stoffe, die bisher das Cholesterin in Lösung gehalten haben, betrifft". Diese sterile „Autolyse" ist für die pathologischen Verhältnisse dadurch noch um so wichtiger, weil sie durch die Anwesenheit von Epithelien der Gallenblasenschleimhaut (Ferment in derselben?) erheblich gesteigert wird (Bacmeister). Als drittes Moment kommt schliesslich für die Verschlechterung der Lösungsbedingungen des Cholesterins in der Gallenblase die Resorption der Cholate von Seiten der Gallenblasenwand, zumal bei längerer Verweildauer der Galle in der Blase, erheblich in Betracht[7]), sodass nicht nur nach Eintritt einer Infection, sondern auch bei einfacher aseptischer Stauung die Vorbedingungen für das Ausfallen des Cholesterins erfüllt sind. Die Ausfällung des Cholesterins in der Galle ist indess, ebenso wie die Sedimentbildung im Harn[8]) an sich noch keineswegs identisch mit dem Vorgang der Steinbildung. Für die letztere ist (s. u.) das Vorhandensein noch weiterer wesentlicher Bedingungen unerlässlich.

Den Seifen und dem Fett der Galle wird bislang allgemein eine nur untergeordnete Rolle bei der Ausfällung des Cholesterins zugesprochen, ihrer etwaigen Concentrationsabnahme in der Gallenblase daher auch nur eine geringe Bedeutung beigelegt. Dass Fette und Seifen in der Gallen-

1) Compt. rend. d. l. soc. Biol. 58. I. 1905. Citirt nach Bacmeister.

2) Journ. of experiment. Medicine. 9. III. 1907. Citirt nach Bacmeister.

3) Münchener med. Wochenschr. 1908. No. 5. S. 211, No. 6. S. 283, No. 7. S. 339. 1909. No. 19. S. 364.

4) Deutsche Gesellsch. f. Chir. XXXVII. Congr. II. Bd. S. 45 etc.

5) Wiener klin. Wochenschr. 1908. No. 7. (Zur Pathogenese der Cholelithiasis.) In einem Versuch, bei dem taurocholsaures Natrium, in Nährbouillon gelöst, mit Typhuscultur geimpft wurde, ergab sich z. B. nach 5 Tagen eine Zersetzung der Cholatmenge im Betrage von $^{18}/_{19}$ des Ausgangsmaterials.

6) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 92. S. 101.

7) Vergl. z. B. Krehl, Pathologische Physiologie. 1904. S. 316.

8) Vergl. Schade, Münchener med. Wochenschr. 1909. No. 1 u. 2.





blase in erheblichem Maasse zur Resorption gelangen, darf aber besonders nach den Aschoff'schen Untersuchungen als feststehend angenommen werden. Die nachstehenden Ausführungen (s. u.) dürften zeigen, dass auch das Fett der Galle bei der Entstehung der Gallensteine nicht ohne Betheiligung ist.

Die Ausfällungsbedingungen des Bilirubinkalks sollen, um Wiederholungen zu vermeiden, erst weiter unten abgehandelt werden.

Ausfällungsformen des Cholesterins.

Bekanntlich findet sich das Cholesterin in der Galle entweder in Form von glitzernden nadelförmigen oder tafelförmigen Krystallen oder in myelinartigen Tröpfchen ausgeschieden. Diese Tropfenform ist wiederholt zum Gegenstand von Untersuchungen gemacht worden, zumal nachdem Naunyn sie als die Anfangsstadien der Steine erkannt hatte. Die Vorgänge bei dieser Art der Cholesterinausscheidung sind, wie unter den neueren Autoren besonders Bacmeister in seinen schon wiederholt angeführten Arbeiten ebenso eingehend wie zutreffend beobachtet hat, die folgenden: zunächst erscheinen in der Galle kleine rundliche, fettähnliche Tröpfchen, die bei gegenseitiger Berührung leicht aneinander haften und eventuell zu grösseren einheitlichen glasigen Klümpchen verschmelzen. Von gewöhnlichen Fetttropfen unterscheiden sie sich aber durch die plastische Beschaffenheit, indem sie bei Druck leicht die Kugelform aufgeben und selbst nach Aufhören des Druckes die erhaltene Deformation bewahren. In diesen anfangs gleichartig glasigen Tropfen scheiden sich nach einigen Tagen dicht radiärstrahlig gestellte Krystalle von Cholesterin ab; während die Krystallbildung fortschreitet, sieht man dabei an der Randzone des ursprünglichen Kugelbereiches kleine Tröpfchen sich bilden, die bei weiterem Abwarten wieder von der Galle gelöst werden. Allmählich wandeln sich so die halbfesten Tropfen in feste Krystalldrusen um, allerdings haben auch diese zumeist noch keinen dauernden Bestand. Denn langsam gehen aus ihnen die bekannten Täfelchen des Cholesterins hervor, womit ein stationärer Zustand erreicht wird. Aschoff[1]) erklärt diesen Vorgang dahin, dass das Cholesterin in der Galle als „Cholesterinester-Neutralfettgemisch" gelöst sei, dass diese Masse von den Epithelien der Gallenblase resorbirt würde und dass hierbei die Trennung eintrete in der Art, dass das Fett in die Lymphe weiter-, das Cholesterin an die Galle zurückgegeben würde.

Ich habe versucht, auf experimentellem Wege eine Klärung dieser Verhältnisse herbeizuführen. Insbesondere habe ich mir angelegen sein lassen, die verschiedenen Arten des Cholesterins, wie sie sich in den Gallensteinen finden, aus künstlich hergestellten Lösungen von Cholaten experimentell zu reproduciren, um so die für die Entstehung der einzelnen Formarten des Cholesterins maassgebenden Bedingungen zu erkennen.

Es hat sich mir als sehr nützlich erwiesen, zunächst die Ausscheidungsformen des Cholesterins beim Ausfallen aus alcoholischen Lösungen zu untersuchen. Da nämlich das Cholesterin

1) Vergl. Bacmeister, l. c. 1908. S. 212.



sich in heissem Alcohol sehr leicht, in kaltem dagegen fast garnicht löst, so ist hier eine ausserordentlich bequeme Gelegenheit gegeben, um die Ausscheidung dieses Stoffes sowohl aus der reinen Lösung als auch bei Anwesenheit von Zusätzen zu studiren.

Stellt man sich in der Wärme, d. h. bei ca. 76°, dem Siedepunkt des Alcohols, 2 proc. Cholesterinlösungen in 96 proc. Alcohol her, und lässt diese Lösung nachher langsam erkalten, so scheidet sich das Cholesterin in Form schöner, bis ca. 1 cm langer, büschlig angeordneter Nadelkrystalle ab (siehe Figur 1a der Tafel). Diese Nadelkrystalle sind nicht Dauergebilde, sie unterliegen vielmehr einer allmählichen Umwandlung, derart, dass aus ihnen im Verlauf einiger Wochen breitere und winkelig begrenzte Scheibchen, die bekannten Cholesterintafeln hervorgehen. Diese Art der Krystallausscheidung wird aber durch Zusätze in zum Theil einschneidenster Art verändert. Ein Zusatz von Seife bedingt bei bestimmten Concentrationen (z. B. 0,2 g Cholesterin + 5 ccm Alcohol + 0,15 g Natriumoleat [Merck] resp. 0,2 g Cholesterin + 3,5 ccm Alcohol + 1,5 ccm offic. Seifenspiritus), dass der gesammte krystallinische Absatz Zusammenhalt gewinnt und dass das Cholesterin sich statt in isolirten feinen Nadeln in winkelig aneinandergestellten dünnblättrigen bis centimeterlangen Scheiben ausscheidet; wenn die Auskrystallisirung central orientirt wird, d. h. wenn das Reagensglas während des Abkühlens auf eine die Wärme gut ableitende Metallplatte gesetzt wird, so erfolgt die Krystallbildung sehr schön strahlig vom Scheitel der Reagensglaskuppe aus und man erhält eine halbfeste glasige Masse aus radiär gestellten Cholesterinscheiben, wie sie in ähnlicher Anordnung auch bei manchen „reinen Cholesterinsteinen“ der Galle beobachtet wird. Figur 1b der Tafel zeigt den Aufbau einer solchen Masse bei durchscheinender Beleuchtung im photographischen Bilde; nur die Structur ist im Gerippe kenntlich geworden, von der übrigen Eigenart lässt die Wiedergabe kaum etwas erkennen. Aehnlich wie die Seife wirken auch Cholate (Natriumglycocholat und Natriumtaurocholat, Merck); nur ist bei diesen im Vergleich zur Seife die Fähigkeit, die Cholesterinkrystalle zum Zusammenhalt zu bringen, im geringeren Grade vorhanden. Ganz anders aber wirkt ein Zusatz von flüssigen Fetten, z. B. von Olivenöl auf den Krystallisationsprocess. Werden zu 10 ccm einer 2 proc. alcoholischen Cholesterinlösung in der Wärme 2—3 Tropfen Olivenöl zugegeben, so zeigt sich, dass nun das Cholesterin sich in erster Linie und vorzugsweise[1]) in der öligen Phase abscheidet. Temperaturverhältnisse konnten dabei als ausschlaggebend ausgeschlossen werden.[2]) Dieser

1) Offenbar handelt es sich hier um ein Beispiel eines Problems ganz allgemeiner Natur. Es gewinnt den Anschein, dass eine Substanz, die sich in 2 mit einander in Berührung stehenden, aber nicht mischbaren Flüssigkeiten gelöst befindet, bei eintretender Uebersättigung in der besser lösenden Flüssigkeit abscheidet. Wahrscheinlich spielt hierbei auch ein zeitlicher Factor mit, insofern als diejenige Flüssigkeit für die Abscheidung bevorzugt wird, in welcher die Uebersättigung schneller zum Aufhören kommt.

2) Wird statt Alcohol Aether angewendet, so scheidet sich, ohne dass Temperaturdifferenzen auftreten, beim allmählichen Verdunsten des Aethers aus der Oel-



Vorgang lässt sich besonders schön verfolgen, wenn vor dem Abkühlen durch Wasserzusatz zum Alcohol der specifische Gewichtsunterschied zwischen Oel und Alcohol ausgeglichen wird, sodass das Oel in Form einer groben Emulsion schwebend bleibt. Jedes Tröpfchen bildet sich sodann zu einem sogenannten Sphaerokrystall aus, d. h. in den Tröpfchen setzen sich in radiärstrahliger Anordnung um das Centrum des Tropfens Cholesterinnadeln, resp. kleine Cholesterinscheibchen ab. Figur 1c der Tafel zeigt ein Reagensglas mit zahlreichen derartigen wandklebenden Sphaerolithen, entstanden aus mit Oel versetzter alcoholischer Seifenlösung von Cholesterin[1]); Figur 1d bringt dagegen gleichartige halbfeste grössere Sphaerolithe mit auch im Bilde eben kenntlicher Krystallausbildung zur Darstellung. Wiederum eine ganz andere Abweichung in der Ausscheidungsform des Cholesterins liess sich durch Anwendung eines leichten Druckes erzielen. Es zeigte sich, dass die bei der Abscheidung aus Alkohol erstentstehende Form der Cholesterinkrystalle, die Nadeln, äusserst plastischer Natur sind[2]), dass sie sich, ähnlich wie die Schneekrystalle bei Temperaturen in der Nähe von 0°, schon durch ganz leichten Druck in jede beliebige Form, besonders auch in diejenige dünnwandigster ($^1/_{10}$ mm), zusammenhängender Scheiben pressen lassen. Die Figur 1e zeigt am Boden des Reagensglases eine derartige durch Zusammenschiebung von Einzelnadeln entstandene, fest zusammenhaltende Cholesterinmasse von Haubenform (oben ist im Reagensglas noch der zur Compression verwendete Wattetampon sichtbar); Figur 7a giebt weitere Gebilde gleicher Art wieder. Dabei zeigte sich die eigenartige Erscheinung, dass beim Zusammenpressen der losen Krystalle am Boden des Glases sogar zwiebelschalenartig geschichtete Massen sich bilden können, wie sich besonders beim Abblättern der durch Trocknen gehärteten Präparate erkennen lässt.

Nach der Feststellung dieser Befunde habe ich mich der Untersuchung der Cholesterinausscheidungen aus wässerigen Cholatlösungen zugewandt und geprüft, inwieweit die beobachteten Erscheinungen bei diesen Lösungen wiederkehren. Offenbar sind die Bedingungen für eine solche Untersuchung von Cholesterin in der wässerigen Cholatlösung ungleich viel ungünstiger; aus alkoholischer Lösung krystallisirt das Cholesterin mit geradezu überraschender Leichtigkeit, aber aus einer (in der Wärme [bei ca. 100°] mit Cholesterin mehr oder weniger gesättigten und gleichfalls in der Wärme klar abfiltrirten) wässerigen Cholatlösung fällt bei einer Abkühlung, die sich in ca. 6—8 Stunden vollzieht, das Cholesterin noch durchweg amorph aus. Erst wenn die Abkühlung sehr vorsichtig und langsam (in 2—3 Tagen) vorgenommen wird, gelingt es, besonders wenn der Grad der eintretenden Uebersättigung klein ist, das Cholesterin in gut ausgebildeten Krystallen zu erhalten.

Aether-Cholesterinlösung gleichfalls zuerst das Cholesterin in Verbindung mit dem Oel ab.

1) Näheres siehe die Beschreibung der Tafel.

2) Näheres siehe meine demnächstige Veröffentlichung über diesen Gegenstand in der Colloidzeitschrift.

Aus reinen Cholatlösungen scheidet sich dabei das Cholesterin in Einzelkrystallen ab, nicht in steinartig compacter Masse.

Aehnlich wie bei den Versuchen in Alkohol, wird das Bild aber ganz anders, wenn einige Tropfen öliger Flüssigkeit, z. B. wiederum Olivenöl zugegeben wird. Sodann sieht man auch bei der wässerigen Cholatlösung[1]) in erster Linie und vorzugsweise die Abscheidung des Cholesterins in der öligen Phase zu Stande kommen; genügt das Oel zur Aufnahme des gesammten sich niederschlagenden Cholesterins, so bilden sich nur Niederschläge im Oel; reicht das Oel nicht aus, so kommt es ausserdem noch im Cholatwasser zur Abscheidung von Cholesterin, und zwar bei nicht ganz besonders vorsichtiger Abkühlung zumeist von solchem amorpher Form. Für uns aber sind die Niederschläge im Oel von ganz besonderem Interesse. Denn diese mit Cholesterin übersättigten Oelmassen gleichen in der weitgehendsten Weise den oben beschriebenen „Myelinklümpchen", den Naunyn'schen „Uranlagen der Gallensteine". Sie sind in ihren Anfangsstadien noch ziemlich einfachen Oeltropfen ähnlich, doch haben sie eine erheblich festere Consistenz und nehmen wegen ihrer Plasticität bei Druck von der Kugelform abweichende Gestalt an, sie zeigen „myelinartige" Bildungen. Ursprünglich sind sie amorph glasig; nach einiger Zeit, meist nach einigen Tagen scheiden sich in diesen Tröpfchen, genau wie in bekannten ähnlichen Gebilden der Gallenblase, vom Centrum ausstrahlend dicht aneinander gedrängte radiärstrahlig gestellte Nadeln von Cholesterin ab. Dabei sieht man bei dem Vorgange des Auskrystallisirens im mikroskopischen Bilde an der Peripherie der krystallinisch werdenden Kugeln Oel in kleinen Tröpfchen frei werden und allmählich im Cholatwasser in Lösung gehen, sodass schliesslich lediglich compacte Krystalldrusen von Kugelform nachbleiben. Die Figur 2 der Tafel giebt das mikroskopische Bild eines Conglomerats solcher Kügelchen in dem Stadium dieser Entmischung wieder: die Krystalldrusen sowie die aus ihnen entweichenden Oeltröpfchen sind in den Umrissen klar zu erkennen, die einzelnen Krystalle allerdings wegen der grossen Dicke des Präparats nur in Andeutungen kenntlich. Der ganze Vorgang beweist, dass man stark mit Cholesterin übersättigte Oelkugeln vor sich hat, in denen allmählich der Zustand der Uebersättigung unter Abscheidung von Krystallen und freiflüssigem Oel zum Aufhören kommt. Ebenso wie bei der alkoholischen Cholesterinlösung trifft es auch für die

1) Man nehme z. B. eine 6 proc. wässerige Lösung von Natrium glykocholicum, sättige diese bei ca. 80° mit Oel, derart, dass keine einzelnen Tröpfchen des Oels in der Emulsion mehr kenntlich sind. Diese Flüssigkeit wird mit Cholesterin im Ueberschuss versetzt und bei 80° 2 Stunden stehen gelassen und sodann in der Wärme filtrirt, bis eine völlig klare Flüssigkeit verbleibt. Wird diese der langsamen Abkühlung überlassen, so scheidet sich Cholesterin in der Form myelinartiger Klümpchen aus, die später zu Sphaerokrystallen erstarren. — Im ganz gefüllten, umgestülpten Reagensglas sammeln sich die myelinähnlichen Klümpchen in der Kuppe des Glases und vereinigen sich dort — bei ca. 40° — zu einer einheitlichen Masse, bevor der Vorgang des Auskrystallisirens in den einzelnen Tröpfchen eingesetzt hat. Reichlichere Anwesenheit von Oel lässt die Erscheinung dieses Confluirens noch deutlicher zu Tage treten.



wässerige Cholatlösung zu, dass diese Kugeln immer dann zur Ausbildung kommen, wenn überhaupt öliges Fett (Olivenöl, Fett aus Galle extrahirt, Benzin) in Spuren beigemengt ist. Da diese Bedingung auch in der Galle erfüllt ist, so ergiebt sich für die dort beobachteten analogen Bildungen die gleiche Entstehung und die gleiche Deutung. Auch in der Galle handelt es sich demgemäss um einen Vorgang der tropfigen Entmischung der Emulsionscolloide (siehe oben), wobei das durch Uebersättigung ausfallende[1]) Cholesterin anfangs das ölige Fett (resp. auch die Cholesterin lösenden Fettsäuren) mit sich reisst. Die so entstandenen mit Cholesterin übersättigten Fetttröpfchen confluiren wegen ihrer Klebrigkeit sehr leicht; schon das ihnen eigene geringe specifische Gewicht genügt, um sie in der Kuppe eines umgestülpten Reagensglases — ebenso auch vermuthlich in der Kuppe der Gallenblase — soweit in Berührung zu bringen, dass sie zu einheitlicher Masse verschmelzen. Figur 3 der Tafel stellt ein derartiges, nach und nach aus mehreren Versuchen gewonnenes Gebilde aus Cholesterin von bereits Steinhärte in natürlicher Grösse dar. Für den Erhärtungsprocess ist nichts weiter erforderlich, als dass die Entfernung des sich ausscheidenden öligen Fettes gewährleistet ist. Die Cholatlösung, ebenso natürlich die Galle besorgt dieses zumal bei Erneuerung[2]) selbstthätig in Folge ihrer Lösekraft für Fette, sodass es unnöthig ist, nach Aschoff für diesen Vorgang noch auf eine besondere Thätigkeit der Gallenblasenepithelien zu recurriren.[3])

Aus der fetthaltigen Cholatlösung krystallisirt somit das Cholesterin, soweit es eben unter der Mitbetheiligung des Fettes zur Abscheidung kommt[4]), primär in der Form von Nadelkrystallen; erst spät gehen diese in der Galle (Bacmeister), ebenso auch in der fetthaltigen Cholatlösung (eigene Beobachtung) in die stabilere definitive Tafelform über. Für die Formgestaltung der Cholesterinabscheidungen ist aber dieser Durchgang durch die Nadelform noch weiterhin deshalb besonders wichtig, weil den aus Oel gefällten Cholesterinnadeln dieselbe überraschende Plasticität

1) Ueber die zur Uebersättigung führenden Bedingungen in der Galle siehe unten bei der Besprechung der Cholesterinsteine, desgleichen oben unter „Ausfällungsbedingungen."

2) Zu der Härtung des Steines (Figur 3) habe ich fettfreie, cholesteringesättigte Cholatlösung benutzt und dieselbe mehrfach erneuert. In der Gallenblase kann die Erneuerung durch die eintretende Fettresorption von Seiten der Schleimhautepithelien wirksam ersetzt werden. — Wurde statt des Olivenöls eine flüchtige fettähnliche Substanz wie Benzin, Petroleum und dergl. verwandt, so trat die Erhärtung schon durch einfache Verdunstung ein.

3) Siehe oben l. c. Das so häufige Anliegen der Myelinklümpchen an den Epithelien erklärt sich als einfache Folge der Wirkung der Oberflächenspannungen, es deutet daher nicht auf eine physiologische Beziehung der Klümpchen zum Epithel hin.

4) Da das Fett am Schluss des Abscheidungsprocesses jeweilen wieder frei wird, so kann, falls die Ausfällung des Cholesterins sehr langsam vor sich geht, eine sehr kleine Menge Fett für die Abscheidungsform einer relativ grossen Quantität Cholesterin bestimmend werden. Ein derartiger „Kreislauf" des Fettes muss auch in der Galle für die Verhältnisse der Cholesterinsteinbildung als möglich anerkannt werden: das freiwerdende Fett wird eben von dem neu ausfallenden Cholesterin sofort wieder beschlagnahmt.



eigen ist, die wir oben bei den aus Alkohol erhaltenen Nadeln beobachtet haben. Allerdings wirkt ein höherer Gehalt von Oel resp. Fett für die Plasticität störend; wenn aber die Krystalldrusen das überschüssige Oel erst abgeschieden haben, dann ist ihre Plasticität die gleiche und es gelingt leicht auch aus ihnen durch geringe Pressung, z. B. durch Anwendung eines Druckes von nur $^1/_{20}$ Atmosphäre vermittelst eines Gummihäutchens, die dünnschaligen Gebilde der oben beschriebenen Art zu erzeugen.

Ausfällungsformen des Bilirubinkalks.

Neben dem Cholesterin verdient der Bilirubinkalk als zweiter Hauptbestandtheil der Gallensteine unsere besondere Aufmerksamkeit. Ueber die Bedingungen und die Art des Ausfallens dieser Substanz aus der Galle verdanken wir, wie bereits oben berührt, die ersten und zugleich grundlegenden Aufschlüsse den Arbeiten Naunyn's[1]). Insgesammt ist etwa das Folgende bekannt: Wird in einfacher wässeriger Lösung dem Bilirubin, welches den Charakter einer schwachen Säure besitzt, eine Spur Ca in Form eines Salzes (z. B. $CaCl_2$) oder einer Base ($Ca(OH)_2$) zugegeben, so tritt sofort eine amorphe Ausfällung von unlöslichem Bilirubinkalk ein. In der Galle und auch schon in der wässerigen Natriumglykocholatlösung erfährt aber dieser Ausfällungsvorgang eine sehr beträchtliche Hemmung, derart, dass zum sofortigen Ausfallen ein ganz erheblicher Kalküberschuss erforderlich wird, während bei kleineren Mengen der Eintritt der sichtbaren Ausfällung lange, oft viele Tage, auf sich warten lässt. Ausserdem aber ist in der Galle für das Zustandekommen des Niederschlags eine ganz bestimmte, nahezu neutrale Reaction erforderlich; denn weder aus schwach saurer (selbst nicht aus kohlensaurer) noch aus deutlich alkalischer Galle kommt es zur Abscheidung. Diese Hemmungswirkung bleibt aber nicht bestehen, wenn in der Galle durch Zusatz von Hühnereiweiss (Steinmann) ein Niederschlag erzeugt wird. Colloidchemisch gesprochen handelt es sich hier demgemäss zweifellos um eine sogenannte „Schutzwirkung", d. h. es halten die colloiden resp. semicolloiden (siehe oben) „Lösungsgenossen" wie die Cholate etc. den Uebergang der erstentstehenden colloiden Suspensionsform[2]) des Bilirubinkalks in den Zustand der gröberen sedimentirenden Ausflockung mehr oder weniger lange Zeit auf.

Ueber das physikalische Verhalten dieser Bilirubinkalkniederschläge ist bislang kaum etwas bekannt, und doch sind gerade Kenntnisse hierüber für die Fragen der Gallensteingenese von der grössten Bedeutung. Untersuchungen mit der käuflichen reinen Substanz habe ich aus äusseren Gründen (1 g Bilirubin Merck kostet 24 M) nicht angestellt. Wohl aber habe ich mich bemüht, in Versuchen, die ich im Laboratorium des hiesigen Schlachthofes mit gütiger Erlaubniss des Herrn Director Ruser und mit freundlicher Unterstützung des dortigen 1. Thierarztes Dr. May anstellen konnte, hier in einigen Punkten weiterzukommen.

1) Naunyn, l. c. S. 18—19.
2) Vergl. z. B. P. P. v. Weimarn l. c.



Zunächst wurde Bilirubin, welches nach bekannter Vorschrift durch Chloroform aus einer salzsauren Auflösung von pulverisirten „reinen Bilirubinkalksteinen“ extrahiert war, aus seiner wässerigen Lösung durch Zugabe von 1 proc. $CaCl_2$-Lösung ausgefällt und dabei das Verhalten des Niederschlags beobachtet. Aus zuerst flockiger Trübung setzte sich ein Sediment ab, welches sich allmählich in Wochen zu einer schlammartigen Masse verband. Ein eigentliches Festwerden zu einheitlicher steinartiger Masse habe ich nicht beobachtet, selbst nach 2 Monaten liess sich das Sediment durch leichtes Schütteln des Reagensglases noch wieder zertheilen. — Ganz ähnlich, vielleicht noch lockerer, verhielt sich der bilirubinkalkhaltige Niederschlag, den ich nach Naunyns's Vorschrift aus der Galle von Schweinen und Rindern erzeugte.

Sodann habe ich in Anlehnung an meine früheren Befunde bei der Harnsteinbildung die Frage geprüft, ob etwa auch in der Galle ausfallende irreversible Colloide wie Fibrin im Stande sind, die entstehenden Sedimente zu verfestigen. Dabei ist mir zunächst die auffallende Thatsache begegnet, dass Blut in der Galle bei den verschiedenen Mengenverhältnissen (1 : 9, 2 : 8, 3 : 7, 4 : 6, 5 : 5, 6 : 4, 7 : 3, 8 : 2, 9 : 1) und bei annähernd neutraler Reaction verhältnissmässig leicht gerinnt, dass aber das von den Blutkörperchen befreite Blutplasma in der Galle (Rind) diese Gerinnung nicht zeigt. Bei näherer Verfolgung dieser Frage zeigte sich, dass auch hier eine colloide Schutzwirkung vorlag, dass das Plasma trotz des Erfülltseins der chemischen Bedingungen[1]) solange nicht zur Ausfällung kam, als geeignete Centren fehlten, an denen es sich absetzen konnte. Wurde aber diese Bedingung erfüllt, d. h. wurden Blutkörperchen zugefügt oder wurde sonst ein Kalksediment in der Galle hervorgerufen, dann schlug sich auch das Plasma nieder. In der Galle besteht somit nicht nur dem Bilirubinkalk, sondern auch Eiweisscolloiden gegenüber in ausgesprochener Weise die Fähigkeit, der Ausfällung verfallene Substanzen noch in scheinbarer Lösung zu erhalten; wird aber sodann dieser labile Zustand der colloidalen Uebersättiguug in irgend einer Weise erschüttert, so kommt es sofort zur Abscheidung aller instabil gelöster Substanzen: der Eiweissniederschlag reisst den Bilirubinkalk mit sich (Steinmann) und auch umgekehrt bringt der Kalkniederschlag das Fibrin zum Ausfallen (Schade). Es ist dies ein Verhalten der Galle, welches dem Entstehen von Mischfällungen bei Bilirubinkalkniederschlägen äusserst günstig sein muss. Im einzelnen aber harren betreffs dieser Milchfällungen noch viele Fragen ihrer Erledigung. Vor allem konnten trotz aller angewandten Mühe auch bei meinen Versuchen, die sich vorwiegend auf Rinder- und Schweinegalle bezogen, die

1) Die Herstellung und Verwendung des Plasmas geschah in der gleichen Art wie früher bei den Harnsteinen (siehe Münchener med. Wochenschr. 1909. No. 1 u. 2). Durch Controlversuche mit Blut liess sich feststellen, dass die zu den Mischungen zugegebenen Ca-Mengen den optimalen Mischungen entsprochen hatten: das zugesetzte Blut gerann in der Galle, nicht aber das Plasma in der Galle bei der gleichen Versuchsanordung, während wiederum das Plasma allein mit dem Ca-Zusatz auch prompte Gerinnung gab.

Bedingungen für ein Gelingen der Fibringerinnung nicht immer klar erkannt werden. Selbst Parallelversuche mit dem gleichen Blutplasma und verschiedene Gallen ergaben oft abweichende Resultate, derart, dass in manchen Gallen selbst bei Anwesenheit von Kalksedimenten keine Gerinnungen des Fibrins erhalten wurden. Immer dann aber, wenn das Fibrin deutlich in den Niederschlag hineingegangen war, zeigte sich dieser erheblich verfestigt; er glich, während er ohne Fibrin einen lockeren Schlamm bildete, einem festen Kuchen, der sich schon nach ca. 2 Tagen seines Bestandes in toto hin und her wälzen liess und der nach circa 1 Woche (bei steriler Aufbewahrung im Blutschrank von 37°) annähernd die Consistenz von halbfestem Käse annahm. Auch hier liess sich die Festigkeit schon durch ganz leichte andauernde Compression merklich steigern. Eigentlich feste Steine, die sich etwa den im Harn erzeugten Gebilden vergleichen liessen, habe ich weder mit Bilirubinkalk noch mit sonstigen Kalkniederschlägen (Kalkcholaten) entstehen sehen. Wirklich feste Concremente kommen indes auch wohl nur selten unter den pathologisch sich findenden Gallensteinen dieser Art vor; denn zumeist sind die Bilirubinkalksteine bei der Entnahme aus der Galle noch mörtelartig weich bis schmierig, sie pflegen erst beim Trocknen an der Luft zu erhärten.

Arten der Gallensteine.

Meine weiteren Untersuchungen haben die Verwerthung der vorstehenden Beobachtungen für die Frage der Entstehungsweise der Gallensteine zum Gegenstand. Bevor ich jedoch in diesen Theil meiner Arbeit eintrete, sei es mir gestattet, meinem verehrten früheren Chef, Herrn Geheimrath Professor A. Heller, für die ausserordentliche Liebenswürdigkeit der Ueberlassung des von ihm seit Jahrzehnten in seinem Institut gesammelten Gallensteinmaterials auch an dieser Stelle meinen aufrichtigsten und ergebensten Dank auszusprechen.

Die Mannigfaltigkeit der Art der Gallensteine ist bekanntlich eine sehr grosse. Eine Classificirung derselben lässt sich naturgemäss nicht ohne einen erheblichen Schematismus vornehmen. Trotzdem aber wird es nothwendig sein, der Besprechung eine Eintheilung der Gallensteine in gewisse Unterarten zu Grunde zu legen. In möglichster Anlehnung an die älteren Gruppirungen Naunyn's ist mir die folgende Eintheilung am zweckmässigsten erschienen:

I. „Reine“ Cholesterinsteine.
II. „Reine“ Bilirubinkalksteine.
III. Mischformen: Pigmentkalkcholesterinsteine:
  a) Strahlige Pigmentkalkcholesterinsteine.
  b) Schalige Pigmentkalkcholesterinsteine.
  c) Atypische Pigmentkalkcholesterinsteine.

I. „Reine“ Cholesterinsteine.

Die chemische Analyse dieser Steine (vergl. Figur 9 und 19 der Tafel) ergiebt, dass ihre Masse „fast ganz“, d. h. bis zu 98 pCt. und darüber aus Cholesterin besteht. Zumeist zeigen diese Gebilde ebenso



wie alle anderen Arten der Gallensteine eine Gerüstsubstanz aus chemisch nicht definirbarer Materie. In einzelnen Fällen aber finden sich derart „reine“ Steine oder wenigstens derart reine Partien in den Steinen, dass, wie bereits von verschiedenen Autoren[1]) hervorgehoben wurde, von dem üblichen „Gerüst“ auch nicht eine Andeutung zu constatiren ist. Auch ich habe Bruchstücke von Cholesterinsteinen untersucht, die sich in Formalinaether, ohne dass eine erkennbare Spur hinterblieb, auflösten. Dieser auffallende exceptionelle Befund wird bei der Aufklärung der Genese dieser Steinart seine Berücksichtigung fordern.

Die Krystallanordnung in den Cholesterinsteinen entspricht dem Typus der „Sphaerokrystalle“, d. h. die Krystalle strahlen von dem Centrum allseitig in radiärer Richtung zur Peripherie. In der Mehrzahl der Fälle besteht die Masse des Steins aus dicht gestellten, äusserst feinen Nadeln (siehe Figur 4b); auch dann, wenn die Bruchfläche des Steins schöne tafelförmige Felder aufweist, zeigt zumeist die mikrokopische Untersuchung, dass die scheinbar einheitlichen grossen Krystallflächen nichts anderes als ein „faseriges krystallinisches Aggregat“[2]) solcher Nadeln darstellen. Bei den reinsten Formen dieser Steine, den schneeweissen Solitärsteinen der in Figur 9 abgebildeten Art, sieht man aber doch nicht selten auch schöne Tafelkrystalle oder massivere Säulenbildungen voll einheitlich ausgebildet.

Wenn wir vorerst von der „Gerüstsubstanz“ absehen, so entspricht diese Art der Krystallbildung durchaus den Formen, die experimentell aus öligen Cholesterinlösungen erhalten werden. Die Figuren 4a und 5a der Tafel können als Belege dienen. Die erstere Figur zeigt uns ein schön strahlig angeordnetes flächenhaftes Krystallaggregat[3]) aus feinsten Cholesterinnadeln, von einer Zeichnung, die durchaus dem Dünnschliff eines Steines (Figur 4b) entspricht. Die zweite Abbildung stellt einen aus Gallenfett experimentell gezüchteten[3]) massiven Gallenstein dar, der gleichfalls die übliche radiärstrahlige (Figur 5b) Structur aufweist. Schon diese Formverwandtschaft legt es nahe, die Entstehung dieser Art Steine auch in der Galle in einer öligen Phase zu suchen. Meine obigen Versuche zusammen mit den Naunyn'schen Befunden von den myelinartigen „Uranlagen“ der Gallensteine machen diese Vermuthung zur Gewissheit. Sie gestatten uns einen klaren Einblick in die physiko-chemische Genese dieser Steine. In der normalen Galle haben wir eine äusserst feine (colloidale) Emulsion von ölgelöstem[4]) Cholesterin; unter pathologischen Bedingungen nun versagt das Emulsionsvermögen der Galle und es kommt zur „tropfigen Entmischung“, d. h. es scheiden sich unter Confluenz der kleinsten Tröpfchen grössere Tropfen öligen Cholesterins ab. Diese myelinähnlichen Tropfen gehen allmählich aus dem instabilen Zustand der Uebersättigung in den stabileren der krystallinischen Sphaerolithe

1) Siehe z.B. J. Boysen, Ueber die Structur und Pathogenese der Gallensteine. Berlin 1909. S. 107 etc.

2) Boysen, l. c. S. 102.

3) Näheres über die Herstellung siehe „Beschreibung“ zur Tafel.

4) Vergl. hierzu des Näheren die Anmerkung 4 der S. 94.



über. Hiermit ist bereits die erste feste Anlage des Steines mit strahliger Anordnung der Nadelkrystalle gegeben. Da diese Massen schon während der beschriebenen Umformung in Folge ihrer geringen specifischen Schwere sich in der höchstbelegenen Kuppe der Gallenblase sammeln, so ist (vergl. Reagensglasversuch oben) neben den Adsorptionswirkungen auch grobmechanisch noch Gelegenheit gegeben, dass sich die abscheidenden Tropfen zu einheitlicher Masse verbinden und dass bei der nachherigen Erhärtung (siehe oben) ein „Solitärstein" entsteht. Das Wachsthum des Steines vollzieht sich unter den gleichen Erscheinungen. Dabei bleibt (siehe auch die künstlich hergestellte Krystallbildung, Figur 4a) die erstangelegte Richtungsorientirung der Krystalle maassgebend; selbst dann, wenn sie nicht bei der Auskrystallisirung der anwachsenden Tröpfchen sofort zur Geltung hat kommen können, wirkt das allgemeine Gesetz des Wachsthums der grossen Krystalle auf Kosten der kleineren noch dahin, dass nachträglich die Ausbildung zum einheitlichen Sphaerolithen vor sich geht. Im letzten Grunde ist aber mit der Ausbildung der aus Nadelkrystallen bestehenden Sphaerolithe noch kein stationärer Zustand erreicht. Wie sich oben, namentlich auch aus den Beobachtungen Bacmeister's ergab, ist der stabile Zustand erst derjenige der Tafelkrystallbildung. Dass dieses Endstadium in den Gallensteinen verhältnissmässig so selten erreicht wird, beruht offenbar auf der bekannten Schutzwirkung der mit in den Stein einbezogenen colloiden „Gerüstsubstanz" (siehe unten). Gleichwohl aber muss auch im festen Stein noch das Bestreben des Cholesterins zu dieser Umbildung in Tafelform vorliegen: es wird zur Ursache für die bekannten „secundären Umkrystallisationen", die sich gerade im Kern alter Steine so häufig finden, wenn hier durch das allmähliche Altern der colloiden Gerüstmassen deren „Schutzwirkung" verringert ist.

Wie stellen sich nun zu diesen physikochemischen Ergebnissen unsere klinischen und pathologischen Erfahrungen? Nach vorstehendem braucht wohl kaum erwähnt zu werden, dass diese Resultate den Naunyn'schen Beobachtungen durchaus conform sind. Doch auch die neueren Forschungen von klinischer und pathologischer Seite (vor allem von Aschoff, Bacmeister u. s. w.) haben nur Material geliefert, welches die Annahme der obigen Entstehungsweise stützt. Ich möchte die Abbildung eines Cholesterinsteines anfügen, bei dem ich an der Oberfläche neben den alten bereits völlig auskrystallisirten „Bälkchen" zwei halbverschmolzene Tropfen von noch amorphglasigem Cholesterin angetroffen habe (Figur 19 der Tafel), und ferner mit einem Beispiel (Figur 20) belegen, dass auch ganz einseitig das Wachsthum erfolgen kann, in einer Weise, die durchaus dem Aufkleben von halbfertigen Sphaerolithen entspricht.

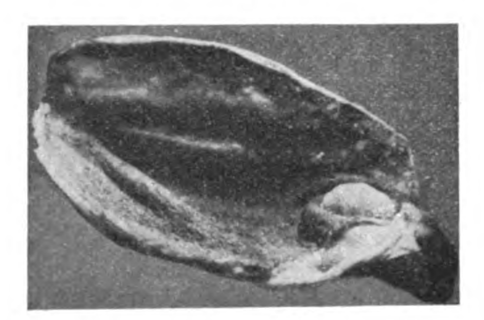
Auch die Möglichkeit des Fehlens eines „organischen Gerüstes" ist bei dieser Art der Entstehung verständlich. Denn nicht erscheint hier die Gerüstsubstanz wie sonst bei den Steinen[1]) als colloidales Bindemittel unerlässlich. Die sich entmischenden Oel-Cholesterintropfen sind schon

1) Vergl. besonders Münchener med. Wochenschr. 1909. No. 1 und 2 (Schade) und ferner Colloidzeitschr. Bd. 4. S. 175ff. 1909. (Schade.)



an sich klebrig und erstarren leicht zu einheitlich fester Masse. Ein solcher Stein wird um so „reiner“ sein, je weniger sonstiges Niederschlagsmaterial zur Zeit seiner Entstehung in der Galle vorhanden war. Enthält aber die Galle beim Eintritt der tropfigen Entmischung gleichzeitig andere Niederschläge oder auch nur in instabiler Suspension befindliche Colloide irgend welcher Art, so werden diese von den sich entmischenden Tröpfchen, und zwar schon von ihrem ersten noch submikroskopischen Stadium an, adsorbirt und gelangen mithin als äusserst fein vertheilte „Gerüstsubstanz“ auch in die Masse dieser Steine hinein. Genau wie Aschoff und Bacmeister auf Grund ihres klinischen Materials schliessen, führt somit auch die physikochemische Untersuchung zu dem Ergebniss, dass die reinen Cholesterinsteine ohne Entzündung, ohne Infection entstehen. Sie sind in ihrer Eigenart nur verständlich als Producte in Gallen, in denen sich die tropfige Entmischung ohne Störung durch Beimengungen vollziehen konnte, wie solches sich wohl nur bei einfacher steriler Stauung der Galle finden kann. Der Eintritt der tropfigen Entmischung, d. h. das Zustandekommen einer Ueber-

Abb. 1.



1/2 natürl. Grösse.

sättigung der Galle mit Cholesterin ist auch in der sterilen Galle bei Stauungen leicht verständlich; denn die Fähigkeit der colloidalen Emulgirung geht bei der Stauung zunehmend mehr verloren: einmal zersetzt sich die Galle, besonders unter dem beschleunigenden Einfluss der Gallenblasenepithelien, durch „sterile Autolyse“ (Aschoff), zudem aber findet auch bei langer Verweildauer in der Gallenblase eine Resorption der Cholate statt, wie u. a. der Hydrops vesicae felleae aufs deutlichste zeigt. Sicherlich ist das so häufige Zusammentreffen von reinem solitären Cholesterinstein mit dem Hydrops vesicae felleae (siehe Abbildung 1) in dünnwandiger, glatter, entzündungsfreier Blase keine Zufälligkeit. Ich möchte glauben, dass bei solchem Befunde zumeist der Cholesterinstein den Restbestand[1]) der einst gestauten Galle darstellt, indem das Chole-

1) Die gewöhnlichen rein weissen, nicht geschichteten Solitärsteine (vergl. Figur 9) haben durchweg ein Trockengewicht zwischen 0,6—1,0 g. Ein solcher Stein repräsentirt somit die Cholesterinmenge, welche in 80—130 ccm Blasengalle (Cholesteringehalt = 0,8 pCt.; Abderhalden) enthalten ist. Dieses Volumen könnte sehr

sterin als einziges nicht resorbirbares Material bei der Resorption der — vielleicht vorher noch autolysirten — Galle in der Blase verblieb und unter dem Einfluss des Vorganges einer allmählichen, mehr oder weniger feintropfigen Entmischung die charakteristische Formung erhielt.

II. „Reine" Bilirubinkalksteine.

Die beim Menschen am häufigsten vorkommenden Formen dieser Steine sind in den Figuren 17 und 18 der Tafel wiedergegeben. Die erstere Art (Figur 17) stellt stecknadelknopfgrosse bis sagokorngrosse Kügelchen dar, die sich zu unregelmässigen Aggregaten zusammenlagern. Ihre Entstehung wird von Naunyn[1]) und anderen[2]) mit einiger Sicherheit in die Gallenwege der Leber verlegt; dabei darf es als wahrscheinlich gelten, dass die eigenartig kleinkugelige Formung dieser Gebilde mit den engen räumlichen Verhältnissen der Lebergallengänge in Beziehung steht. Gebilde ähnlicher Art sind auch die zumeist etwas grösseren Steine der Figur 18. Ihre Form ist recht verschieden, unregelmässig rundlich oder cylindrisch, oft „stengelig" (Naunyn) und die Oberfläche glatt oder auch leicht buckelig. Besonders die Steine der ersten Art findet man nur in weichem Zustand (bis etwa zur Wachshärte) in der Galle vor; eigentlich hart werden überhaupt kaum Gebilde dieser Art in der Galle angetroffen; nicht selten ist allerdings die periphere Zone leidlich erhärtet, aber der Kern behält doch zumeist fast schmierige Consistenz. Beim Trocknen an der Luft pflegen diese Steine sehr stark zu schrumpfen, oft zerspringt dabei die Masse zu feinem Pulver.

Chemisch bestehen diese beiden Steinarten zu überwiegenden Antheilen aus den Kalkverbindungen des Bilirubins und seiner höheren Oxydationsstufen. Cholesterin findet sich nur in Spuren. Es ist aber zu bemerken, dass es fast nie gelingt, die Masse dieser Steine restlos zu analysiren. Wohl immer verbleibt ein mehr oder weniger beträchtlicher Rückstand, der sich der Analyse entzieht.[3])

In einer nahen Verwandtschaft zu diesen Steinen stehen auch die bei Rindern häufig vorkommenden Abgüsse grösserer Gallenwege. „Sie bestehen ebenfalls aus reinem Bilirubinkalk. Beim Menschen sind solche sehr selten, hingegen finden sich unter den kleinen spröden Bilirubinkalksteinchen immer einzelne, welche hohl sind und ebenfalls Abgüsse kleinerer Gallenwege darstellen." (Citirt nach Naunyn, l. c. S. 5—6). Gerade aber bei diesen Steinen hat die genauere chemische Analyse[3]) gelehrt, dass sie nicht entfernt aus „reinem" Bilirubinkalk aufgebaut sind; sie enthalten vielmehr mit Regelmässigkeit grosse Mengen chemisch nicht näher definirbarer Grundsubstanz (bis zu 50 pCt und mehr).

---

wohl dem Gallenquantum entsprechen, welches sich bei einer Stauung in der Gallenblase eingeschlossen fände. — Eine experimentelle Prüfung dieser Frage wird beabsichtigt. Der Verfasser.

1) Naunyn, l. c. S. 27 u. f.

2) Boysen, l. c. S. 26. u. f.

3) Vergl. auch F. Röhmann, Biochemie. Berlin. 1908. S. 639.



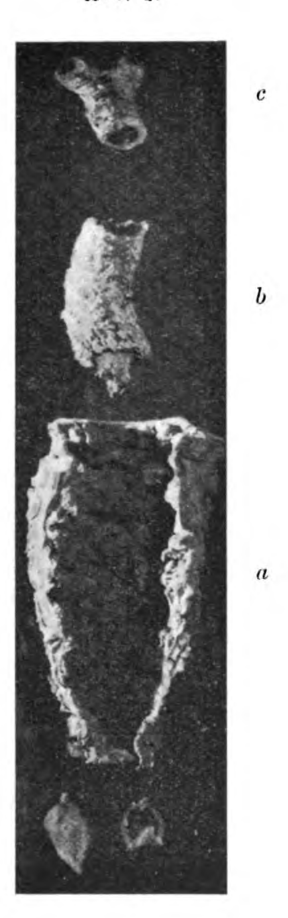
Auf Grund der oben mitgetheilten experimentellen Ergebnisse scheint es mir nun möglich, auch der Genese dieser Bilirubinkalksteine näher zu kommen. Zunächst ist sicher, dass zur Entstehung des Bilirubinkalks Kalk in reichlicher Menge in die Galle gelangt sein muss. Schon dieser Umstand macht als Vorbedingung für die Bildung dieser Steine das Bestehen eines kalkabsondernden Processes, d. h. als Naheliegendstes das Vorhandensein eines Katarrhs der Gallenwege wahrscheinlich. Sobald aber bei einem Katarrh reichlich Kalk in die bilirubinhaltige Galle hineingelangt ist, dann muss es — eine geeignete annähernd neutrale Reaction der Galle vorausgesetzt — bei eintretender Ueberschreitung des durch die „Colloidschutzwirkung" garantirten Uebersättigungsmaximums in der Galle zur Ausfällung des Bilirubinkalks kommen (siehe Naunyn, l. c., sowie Versuche oben); damit ist die Gelegenheit zur Bildung der lange schmierig-weich bleibenden „reinen" Bilirubinkalksteine gegeben. Da aber zum Zustandekommen der Ausfällung des Bilirubinkalks in der Galle eine sehr beträchtliche Ca-Menge (vergl. Versuche von Naunyn, l. c., desgl. oben Versuch) erforderlich ist, so wird ein mässiger Katarrh in der Regel wohl kaum genügen, um die nöthige Kalkmenge zur Absonderung gelangen zu lassen. Bei stärkeren Entzündungen in den Gallenwegen gelangt aber leicht auch sonstiges entzündliches Exsudatmaterial, u. a. auch Fibrin und ähnliche zur Gerinnung neigende Eiweisscolloide, in die Galle hinein. Im allgemeinen werden deshalb in der Galle wegen der oben festgestellten wechselseitigen Abhängigkeitsbeziehungen zwischen Bilirubinkalk und Eiweisscolloiden Bilirubinkalkmischfällungen zu Stande kommen, welche nun ihrerseits durch die beigemengten schrumpfenden Colloide (Fibrin etc.) (siehe oben) grössere Neigung zum Festwerden besitzen. Zu Gunsten dieser Deductionen spricht schon die oben angegebene Thatsache, dass in den meisten Bilirubinkalksteinen bei der chemischen Analyse ein gar nicht geringer Antheil undefinirbarer organischer Restsubstanz[1]) gefunden wird. Eine noch deutlichere Sprache aber scheint mir die Eigenart der Begleitumstände zu führen, unter denen die Entstehung der so häufigen „röhrenförmigen Abgüsse" bei den Rindern vor sich geht; denn gerade bei jenen Processen, die wie die Erkrankungen an Leberegeln zu heftigster productiver Entzündung führen und sowohl Kalk wie fibrinöses Exsudat in Menge liefern, findet man mit einer fast an Regelmässigkeit grenzenden Häufigkeit jene „reinen" Bilirubinkalksteine, theils in Form der Abgüsse, theils auch in anderer Formung vor. Die nebenstehende, auf $^1/_2$ verkleinerte Abbildung, welche einem von mir auf dem hiesigen Schlachthof untersuchten Fall von Leberegelkrankheit beim Rinde entstammt, ist geeignet, dieses Zusammengehen der Kalk- und Fibrinexsudation mit dem Process der (hartwerdenden) Bilirubinkalksteinbildung in schöner Weise zu demonstriren. Im schroffsten Gegensatz zu der vorhergehenden Abbildung des

1) Dass auch Oxydationsvorgänge intensiver Art sich in diesen organischen Massen abspielen, hat bereits Naunyn (l. c. S. 27, 28) erkannt und schon auf Grund dessen die Mitbetheiligung von Spaltpilzen bei der Entstehung dieser Bilirubinkalkconcremente vermuthet.



reinen Cholesterinsteins beim sterilen Hydrops vesicae sehen wir hier die Gallengänge in stärkster productiver Entzündung. Im unteren Theil des Präparates ist der sehr stark verdickte Gallengang der Leber aufgeschnitten, man sieht die gewaltigen fibrinösen und mit Kalksalzen fest imprägnirten Auflagerungen der Schleimhaut. Der Theil b des Präparates stellt die aus einem höheren Theil des Gallengangs herausgebrochene rein weisse incrustirte Fibrinwandmasse alleine dar; dieser „Fibrinkalkstein“ bildet einen festen Mantel und zeigt in seinem Innern, am unteren Ende herausragend, den schon zu Lebzeiten des Thieres

Abb. 2.



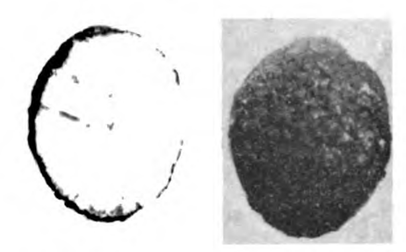
geronnen gewesenen Eiter des Gallenganginnern. Oberhalb dieser versperrten Passage, dort wo die nachdringende Galle mit dem Eiter zusammenstiess, fand sich sodann in völlig analoger Ausbildung der als c in der Figur II bezeichnete braune „Fibrinbilirubinkalkstein“, d. h. einer jener Bilirubinkalksteine von „Abgussform“, wie sie sich häufig bei Rindern finden, und neben ihm waren freiliegend noch mehrere weitere Bilirubinkalksteinchen kugeliger, theils auch kantiger Art vorhanden.

In diesem Fall ist die Entstehung des Concrements physikochemisch in Analogie zu meinen obigen Versuchen ohne weiteres verständlich.

Ebenso wie sich in den unteren Theilen des Präparates aus den Kalksalzen und dem stark fibrinhaltigen Exsudat das weisse mantelförmigschalige Kalkconcrement abgesetzt hat, so ist auch im Bereich der Mischzone des Eiters mit der Galle aus den Componenten Bilirubin, Kalk und Fibrin der braune „Abgussstein" entstanden. Diese Art des Entstehens wirft aber noch weiterhin im Einzelnen auf das Zustandekommen der abgussähnlichen Röhrenform Licht: denn aus der Wandfläche des Gallengangsinnern wird die zur Erstarrung neigende kalk- und fibrinhaltige Secretschicht abgesondert und gegen die Gallenflüssigkeit im Lumen des Ganges vorgeschoben, sodass es begreiflich erscheint, wenn sie in dieser Form — entweder allein oder nach Einbeziehung des Bilirubins in den Kalkausfällungsprocess — erstarrt.

Sicherlich ist eine generelle Uebertragung dieser Umstände in die Pathogenese der menschlichen Gallensteine nicht statthaft. Dass aber doch ähnliche Verhältnisse auch für die Pathologie der menschlichen Galle in Betracht zu ziehen sind, ist aus verschiedenen Gründen wahrscheinlich. Zunächst möge hier die Abbildung eines Gallensteines aus der chirurgischen Universitätsklinik zu Kiel folgen, den ich sammt der zugehörigen Krankengeschichte der Liebenswürdigkeit von Herrn Professor W. Anschütz verdanke:

Abb. 3.



Der Stein enstammt der Gallenblase einer Frau, die bei sonstigem vollen Wohlbefinden seit mehreren Jahren an häufiger wiederkehrenden, aber leicht vorübergehenden kolikartigen Schmerzen in der Gallenblasengegend litt, dann aber plötzlich einen sehr starken, in der Art ganz abweichenden Schmerzanfall bekam, der so heftig verlief, dass bereits 5 Tage später die Operation nothwendig wurde, bei welcher der vorstehend abgebildete Cholesterinstein mit seiner schmalen, zuletzt aufgelagerten Bilirubinkalkzone in einem Empyem der Gallenblase gefunden wurde.

Aber auch sonst sind Beispiele in der Pathologie gegeben, an denen man die intra vitam vor sich gehende Wirkung der Vermischung von Eiter mit Galle verfolgen kann. Besonders geeignet sind die Fälle der Lebergallengangseiterung. A. Niemer hat in seiner Inauguraldissertation[1]) aus dem pathologischen Institut zu Kiel 5 Fälle von Lebereiterung in Folge von Gallensteinen in den Lebergängen zusammengestellt; in dreien dieser Fälle wurde (neben den alten Gallensteinen)

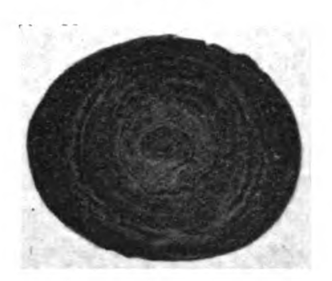
1) A. Niemer, Ueber einen Fall von Gallensteinen in den Lebergallengängen. Inauguraldissertation. Kiel 1894.



„in den stark erweiterten Gallengängen dicke, dunkelgelbe, mit zahlreichen kleineren und grösseren, weicheren und festeren Gallenconcrementen gemischte eitrige Galle" beobachtet. Auch Frerichs hat in seiner „Klinik der Leberkrankheiten"[1]) in einem hierhergehörigen Fall „die Gallengänge der Leber sämmtlich stark erweitert, mit ockergelber bröckliger Masse („mit halbfesten Gallenconcrementen") erfüllt" gefunden.

Es darf demnach als sicher gelten, dass auch in der menschlichen Galle im Gefolge eines kalkabsondernden eitrigen Katarrhs der Gallenwege Bilirubinkalksteine[2]) entstehen: die letztgenannten Fälle geben uns sogar Gelegenheit, die Natur, genau wie im Reagensglasversuch, bei den verschiedenen Stadien ihrer Arbeit zu beobachten. Aber diese Bilirubinconcremente verdienen nicht im strengen Sinne den Namen der „reinen" Bilirubinkalksteine. Es mag vorkommen, dass tatsächlich völlig reine Bilirubinkalksteinchen gefunden werden[3]). Ich bin allerdings unter den mir zur Verfügung stehenden Präparaten keinem solchen begegnet. Im Allgemeinen handelt es sich sicher bei den Bilirubinkalksteinen um Bilirubinkalkmischfällungen, die je nach der Art des kalkliefernden entzündlichen Processes bald mehr, bald weniger, bald diese, bald jene Secret-

Abb. 4.



stoffe einschliessen. Eine Beimengung von Schleim wird dabei die Bilirubinkalkniederschläge weich erhalten; Fibrin und ähnliche Substanzen werden, zumal wenn sich noch andere Kalksalze wie z. B. kohlensaurer Kalk dazugesellen, sehr zur Verfestigung beitragen. Im Gegensatz zum Cholesterinstein nähern sich demnach diese Gebilde in ihrer Genese den Harnsteinen[4]): ebenso wie bei den letzteren haben wir auch bei den Bilirubinkalksteinen ein ausfallendes, zunächst lockeres Sediment, welches erst durch beigemengte organische Colloide zum festeren Stein zusammengefügt wird. Dieser Aehnlichkeit der Entstehungsweise entspricht es, dass

1) Citirt nach A. Niemer, Ebenda. S. 21.

2) Auch die bilirubinkalkhaltigen „Incrustationen" der Gallenblasenwand sind genetisch verwandte Gebilde: es darf wohl als sicher gelten, dass sie aus Niederschlägen von fibrinösen oder sonst gerinnenden Schleimhautsecreten entstehen, wobei in den Niederschlag sedimentirende Gallenbestandtheile hineingezogen worden sind.

3) Physikochemisch ist anzunehmen, dass sie sich nur in reiner Galle bilden könnten, die ausser dem Bilirubinkalk (welches in reichlicher Menge vorhanden sein musste, um ausfallen zu können) keine weiteren instabilen Colloide enthielte.

4) Münchener medic. Wochenschrift 1909. No. 1 u. 2. (Schade.)

trotz voller Verschiedenheit des Aufbaumaterials die Structurformung dieser Gallensteine derjenigen von Harnsteinen nahe kommen kann, wie die vorstehende Abbildung 4[1]) eines „gemischten Bilirubinkalksteins“ mit schön ausgeprägter Colloidschichtung zeigt.

III. Mischformen: Pigmentkalkcholesterinsteine.

Sowohl bei den Cholesterinsteinen als auch bei den Bilirubinkalksteinen ergab sich, dass im strengen Sinne „reine“ Formen dieser Steine nur selten zur Ausbildung gelangen. Bei der weitaus überwiegenden Zahl aller Gallensteine handelt es sich um Concremente von gemischter Zusammensetzung: den Cholesterinsteinen sind in der Mehrzahl der Fälle mehr oder weniger grosse Antheile von Pigmentkalk (Bilirubinkalk resp. dessen Oxydationsprodukte) und von „organischer Gerüstsubstanz“ beigemengt, und umgekehrt enthalten auch die Bilirubinkalksteine neben den organischen Gerüstbildnern in wechselnden, gelegentlich sogar nicht geringen Beträgen wiederum Cholesterin. Eine scharfe Grenze ist daher nicht zu ziehen. Von beiden Seiten, sowohl vom Cholesterinstein als auch vom Bilirubinkalkstein her, lässt sich durch eine continuirliche Reihe von Belegen der allmähliche Uebergang finden zu dem Mischprodukt, zu den hier zu besprechenden Pigmentkalkcholesterinsteinen.

a) Strahlige Pigmentkalkcholesterinsteine.

In den Figuren 9—12 der Tafel ist eine Serie von Steinen wiedergegeben, die von links nach rechts einen abnehmenden Cholesteringehalt, dafür aber steigende Mengen von Pigmentkalk und Gerüstsubstanz aufweisen. Im ersten Präparat, dem „reinen Cholesterinstein“ (Fig 9), ist die flächenhaft-strahlige Structur des Sphaerokrystalles voll entwickelt. Die Fig. 10 lässt unter dem Einfluss der Gerüstsubstanz und des Pigmentkalkes bereits eine Hemmung in der Krystallausbildung erkennen. Der dritte Stein der Serie zeigt neben der radiären Strahlung eine deutlich concentrische Schichtung. Im Präparat 12 ist bei einem Cholesteringehalt von ca. 30 pCt. die concentrische Schichtlagerung der colloiden Steinbildner bereits derart vorherrschend, dass nur noch vereinzelt in den Ringschichten radiär gestellte Krystalle des Cholesterins kenntlich sind, wodurch bereits eine weitgehende Annäherung an den Typus der in Abb. 4 wiedergegebenen Bilirubinkalksteine erreicht ist. Es zeigt sich mithin bei den Gallensteinen ein ähnlicher Antagonismus zwischen den formgebenden Elementen, wie ich ihn früher bei den Harnsteinen angetroffen habe: die krystallinischen Antheile des Steines streben auf eine einheitliche, bei Neuanlagerung weiterwachsende radiär strahlige Structur hin, die colloiden Antheile aber wirken einer solchen Formung entgegen, indem sie sich in amorphen concentrischen Schichten abzulagern suchen.[2])

1) Reproducirt nach Naunyn, l. c. Tafel I. Fig. 3.

2) Es ist eine natürliche Folge dieses ungleichen Wettstreits zwischen dem activen Krystallisationbestreben und der passiven Colloidhemmung, dass mit zunehmendem Alter des Steines mehr und mehr die strahligkrystallinische Structur die Ober-



Wenn man von den Gebilden, welche wie die Steine nach Art der Fig. 12 schon hart an der Grenze zu den geschichteten Bilirubinkalksteinen (Abb. 4, S. 113) stehen, absieht, so ist die ganze Gruppe der strahligen Pigmentkalkcholesterinsteine dadurch ausgezeichnet, dass sie — mit mehr oder weniger hervortretender Deutlichkeit — stets noch die Spuren ihrer Entstehung durch „tropfige Entmischung" erkennen lässt. Oft findet man auf den Querschnitten an der Peripherie eine mehr oder weniger breite Zone, in der die neuangelagerten „Tröpfchen" noch durch die Reste der ihnen eigenen radiären Krystallstrahlung die ursprüngliche Selbstständigkeit erkennen lassen. Erst allmählich tritt bei den hinzukommenden Massen die Orientirung nach der im Stein vorherrschenden allgemeinen Strahlung ein. In der Serie der Figuren 13—16 der Tafel sind die Oberflächen einiger strahligen Cholesterinpigmentkalksteine wiedergegeben. Fig. 13 zeigt an einem relativ reinen Cholesterinstein mit schöner einheitlicher Strahlung die ausgesprochene höckerige Beschaffenheit der Oberfläche: die einzelnen „Höcker" haben noch durchaus den Charakter von krystallinisch erstarrten Cholesterintröpfchen, wie sie bei der Entmischung aus der fett-, resp. fettsäurehaltigen Galle entstehen, bewahrt. Nicht immer sind diese Tröpfchen indes derartig deutlich erhalten. Die Fig. 14—16 mögen darthun, dass der Uebergang von der genetisch lehrreichen höckerigen Oberfläche zur glatten Beschaffenheit ein allmählicher ist und dass unter Umständen, insbesondere bei Einwirkung von Druck, trotz des Vorganges der tropfigen Entmischung eine glatte Oberfläche resultiren kann. So ist in der Fig. 14 von der sonst höckerigen Oberflächenschicht der kleine Bezirk in der Mitte durch den Druck eines angelagerten Steines fast glatt verstrichen; Fig. 15 lässt nur noch eben, aber deutlich, Fig. 16 kaum mehr die Spuren der tropfigen Auflagerungen erkennen.

Trotz der zunächst auffallenden Verschiedenheit gehören auch die Steine der Figuren 22—24 in diese selbe Gruppe. Der Unterschied der Formen beruht nur darauf, dass anfänglich statt eines einzigen Steines mehrere Gebilde desselben Typus (Fig. 22) entstanden sind und dass diese gleichwerthigen Gebilde nachträglich (vergl. die Structur des Dünnschliffes Fig. 23 zum Stein Fig. 23) unter grösserer Wahrung ihrer Selbstständigkeit sich zu einem Stein zusammengefunden haben. Der Stein der Fig. 24 ist geeignet hier den Uebergang zum gewöhnlichen Typus der höckerigen Auflagerungen (Fig. 13) zu vermitteln.

b) Schalige Pigmentkalkcholesterinsteine.

Mit dieser Bezeichnung möchte ich die sämmtlichen Cholesterinschalenbildungen, insbesondere die Gruppe der „gemeinen Gallensteine" Naunyn's umfassen. Die Analyse ergiebt als Bestandtheile der Schalen: Cholesterin, Bilirubinkalk oder sonstigen Pigmentkalk, organische Gerüstsubstanz und eventuell auch anorganische Kalkverbindungen. In der

hand gewinnt: sogar in ursprünglich rein concentrisch schaligen Steinen (siehe unter III b) kann gelegentlich noch nachträglich partielle Strahlung auftreten! (Siehe Fig. 21 der Tafel.)



chemischen Zusammensetzung besteht demnach allgemeinhin kein Unterschied gegenüber der vorigen Gruppe. Wegen ihrer Form (vgl. Fig. 7b der Tafel) aber hat man sie bislang weitab von den strahligen Pigmentkalksteinen gestellt. Meine Cholesterinpressversuche, welche in der Herstellung der in den Fig. 6a und 7a wiedergegebenen Cholesterinschalenbildungen noch eine weitere Ergänzung erfahren haben, zeigen nun aber, dass die Kluft zwischen den strahligen und schaligen Ablagerungen des Cholesterins gar keine so grosse ist, dass vielmehr schon durch einfache schwache Druckwirkungen während der Zeit des Auskrystallisirens die erstere Form in die letztere übergeführt wird. Dieser Umstand legt es nahe, auch an eine ursächliche Betheiligung des Druckes bei der Entstehung der schaligen Steine in der Gallenblase zu denken. Thatsächlich sind nun gerade bei diesen stets multipel vorkommenden „gemeinen Gallensteinen", worauf bereits von fast sämmtlichen Untersuchern hingewiesen ist, Druckwirkungen offenkundiger Art in der gegenseitigen Formung und Abplattung der Steine zu erkennen. Schon Naunyn beginnt die Charakterisirung seiner „gemeinen Gallensteine" mit den Worten[1]): „Meist zeigen sie deutliche Facettirung; man erkennt sofort, wie ihre Form dadurch bedingt ist, dass sie sich gegenseitig drückten und pressten." Es ist daher durchaus begründet, auch bei den Gallensteinen die Schalenbildung der Cholesterinmassen in Analogie zu meinen Versuchen auf eine einfache Umformung durch Presswirkung zurückzuführen. Die Abscheidung des Cholesterins aus der Galle kann dabei sehr wohl nach Art der tropfigen Entmischung vor sich gegangen sein; die fast stets vorhandene Gelegenheit zu Druckwirkungen und zur Reibung zwischen den Einzelsteinen schafft ohne Weiteres (vgl. auch Fig. 16 der Tafel) die Bedingungen, dass das noch myelinartig plastische oder eben auskrystallisirende Cholesterin zu einheitlichen schaligen Gebilden umgeformt wird. Dieser Formbarkeit des Cholesterins entspricht es, dass sogar in einem und demselben Stein aus dem gleichen Material sowohl die strahlige Form der Ablagerung als auch die schalige Modification entstehen kann. Gar nicht selten begegnet man nämlich Steinen, welche trotz typisch ausgebildeter Krystallstrahlung und trotz des Vorhandenseins der charakteristischen höckerigen Auflagerungen in einzelnen Partien schalige Schichtbildungen aufweisen. Dies Verhalten zeigen besonders die „Solitärsteine" bei multiplem Vorkommen: während nach den freien Wandflächen hin die ursprüngliche Eigenart gewahrt bleibt, zeigen die gegenseitigen Berührungsflächen der Steine als Folge der Druckwirkungen die Umbildung in concentrische Schalenbildung. Dabei sieht man oft deutlich, wenn Schichtungen in den strahligen Antheilen vorhanden sind, dass eine jede dieser radiärfaserigen Schichten an den gedrückten Stellen des Steins in eine entsprechende Schalenbildung übergeht.

Die hier gegebene Auffassung von der Entstehung der schaligen Cholesterinbildungen gewinnt noch durch einen weiteren Befund eine sehr erhebliche Stütze. Es ist dies die auffallende Thatsache, dass sämmtliche Cholesterinschalsteine — eine Ausnahme habe ich wenigstens bisher

1) Naunyn, l. c. S. 2.



nicht aufgefunden — einen anders gearteten, nicht schaligen Kern besitzen. Die Erkenntniss, dass eben diese schalige Modification des Cholesterins nur durch Pressung entsteht, macht das regelmässige Vorkommen eines andersartigen Kernes nicht nur verständlich, sondern lässt es sogar fast als Nothwendigkeit erscheinen. Denn eine Pressung im eigentlichen Sinne kann in der Gallenblase erst dann zu Stande kommen, wenn neben dem zu pressenden Niederschlag ein Etwas, eine „Kernsubstanz" vorhanden ist, gegen welche der Pressdruck seine Richtung nehmen kann.

Zuweilen werden im Centrum kleine strahlige Cholesterinsteine oder Aggregate derselben gefunden. Allermeist aber enthalten die Schalsteine Einschlüsse mehr weicherer Art, durchgehends von dem Charakter der bei den Bilirubinkalkniederschlägen beschriebenen Gebilde. In Einzelfällen konnten sogar die typischen „reinen Bilirubinkalksteinchen" (siehe Fig. 17 der Tafel) mit Sicherheit als „Kerne" nachgewiesen werden [J. Boysen[1])]. Es ist daher begründet, möchte ich glauben, hier an den folgenden Entstehungsmodus zu denken: Bei irgend welchen entzündlichen Vorgängen im Gallengangssysteme mögen multiple bröcklige Niederschläge oder auch bereits halbfeste Bilirubinkalksteinbildungen in die Gallenblase hineingelangt sein. Sodann wird es, falls eine längere Anstauung in der Gallenblase sich dazugesellt und dadurch die Gelegenheit zum Ausfallen des Cholesterins gegeben wird, dazu kommen müssen, dass sich das Cholesterin nebst dem sonst etwa noch ausfallenden Bilirubinkalk etc. wegen der hohen Grenzflächenspannung mehr oder weniger gleichmässig an der Peripherie dieser Bröckel absetzt. (Mit Cholesterinüberzug versehene Bilirubinkalkbröckel habe ich thatsächlich unter den Gallensteinen der Heller'schen Sammlung finden können; ähnliche Gebilde mit erhärtender Cholesterinschale sind aber auch sonst schon beschrieben.) Hiermit aber ist bereits die Grundanlage der schaligen Gallensteine gegeben. Denn wenn nun durch die Contractionen der Gallenblase ein Druck auf den Inhalt ausgeübt wird, kann die Pressung mit ihren Folgen vor sich gehen. Es wird eine der Anzahl der ursprünglich vorhandenen Bröckel entsprechende Zahl von Gallensteinen sich bilden, deren weiteres Wachsthum unter gleichen Bedingungen, immer unter Druckwirkung, in einer für alle Steine gleichen Art durch Schalenapposition geschehen muss, woraus mit Nothwendigkeit der bekannte Befund der Kern- und Schichtgleichheit bei den sämmtlichen in einer Gallenblase gefundenen Steinen resultirt.

Auch die eigenartig kantige Form dieser Steine ist ein sicherer Beleg für das Statthaben der hier geforderten Druckwirkungen. Denn diese Art der Formbildung ist nichts als das Product des allseitig einwirkenden Druckes von Seiten der Gallenblasenwandung. Genau die gleichen Formen, wie wir sie bei den Gallensteinen antreffen, lassen sich in einfachster Weise in einer geschlossenen Blase durch Wanddruck reproduciren. So zeigt die Figur 8 der Tafel eine Serie von Kugeln aus Kitt in der Formung, wie sie einer Gummiblase, welche auf die Gesammtheit der Kugeln allseitig gleichmässig comprimirend eingewirkt

1) Boysen, l. c. S. 31.

hatte, entnommen wurden. Auch Würfelformen kann man gelegentlich in gleicher Entstehung beobachten.

Der Unterschied der einzelnen Steinschichten erklärt sich zur Hauptsache aus der Verschiedenartigkeit des jeweils vorhandenen Steinbildungsmaterials. Cholesterin allein giebt, wie die leicht anzustellenden entsprechenden Versuche zeigen, die glasartig und perlmutterglänzenden Schalen (Figur 7a)[1]), Beimengungen von Pigmentkalk festigen den Zusammenhalt dieser Schalen noch weiter[2]) und verleihen der Schicht zugleich die mit dem Oxydationsgrad wechselnde Farbe des Pigments. Beimengungen von Eiweisssubstanzen[3]) in erheblicherer Menge bedingen trübes, mehr kreidiges Aussehen und lassen mit oder ohne Pigmentkalk statt glatter feinschaliger Gebilde mehr compacte und rauhe Schichten entstehen, wie die Abbildung eines derartigen, auf einer Erbse angebrachten Ueberzugs (Figur 6a) zeigen kann. Die dünnen glänzenden glattwandigen Schalenbildungen der Steine lassen daher vom physikochemischen Standpunkt — übrigens in guter Uebereinstimmung mit der klinischen Beobachtung — auf ein Wachsthum in einfach gestauter nur wenig entzündlicher Galle schliessen. Die mehr schichtartigen Schalen aus gefärbter und ungefärbter kreidiger Substanz scheinen dagegen zu ihrer Bildung das Bestehen intensiverer, zumeist wohl infectiöser Entzündungen als Voraussetzung zu fordern; in ihren unreinsten Formen stehen sie chemisch schon wieder auf dem Uebergang zu den in Abb. 4 (S. 113) charakterisirten „gemischten Bilirubinkalksteinen", nur infolge der Multiplicität der Steine wird ihnen durch die Pressung ein festeres schalenartiges Gepräge gesichert.

c) Atypische Pigmentkalkcholesterinsteine.

Unter diese Gruppe möchte ich die keineswegs sehr seltenen Bildungen rechnen, bei denen sich Cholesterin, Pigmentkalk und organische Gerüstsubstanz ohne jede schichtförmige oder strahlige Ordnung im Aufbau zusammengelagert hat. Ihnen ist bislang nur wenig Beachtung geschenkt worden. Aber doch haben sie für die Frage der Genese der Gallensteine unzweifelhaft eine Bedeutung. Ihr Vorkommen beweist, dass mit dem Vorgang der Entstehung eines Gallensteins an sich nicht durch innere Gesetze irgendwelche Regelmässigkeit des Aufbaus verbunden ist, sondern dass diese letztere erst durch Nebenbedingungen geschaffen wird, welche, obwohl in dieser oder jener Art bei der überwiegenden Zahl aller Fälle vorhanden, doch keine conditio sine qua non darstellen. Das Aussehen und die chemische Zusammensetzung dieser atypischen Steine ist begreiflicher Weise sehr wechselnd. Die von mir untersuchten Exemplare — 4 an der Zahl — hatten aber sämmtlich gemeinsam, dass sie neben

1) Am bequemsten ist die Herstellung aus alkoholischer Lösung (vergl. Beschreibung zu Figur 1d). — Eine kleine Beimengung von Lecithin scheint den glasigen Charakter der Schalen zu verstärken.

2) Versuchsbedingungen wie oben, nur wurde statt des Alkohols eine alkoholische Suspension von frisch gefälltem Bilirubinkalk benutzt. — Es zeigte sich, dass der mit in die Schalenbildung einbezogene Bilirubinkalk dem Cholesterin bei Wiederauflösungsversuchen einen sehr erheblichen Schutz gewährte.

3) Bedingungen analog wie vorstehend.



Cholesterin und Bilirubinkalk erhebliche Mengen „organischer", analytisch unbestimmbarer Substanzen enthielten. Bei dem einen Stein zieht sich sogar, ziemlich frei von Cholesterin, quer durch die Masse ein breiter Streif einer geronnenen Substanz, die eingetrocknetem Fibrin nicht unähnlich aussieht und vermuthlich aus pathologischen Schleim-Eiweisssubstanzen hervorgegangen ist. Auch diese Befunde scheinen den von mir gegebenen Anschauungen günstig. Sie zeigen, dass eine leidliche Reinheit der Galle, eventuell auch ein bestimmtes Maass der Ruhe während des Processes der Steinbildung für die typische strahlige oder schalige Formgestaltung der Abscheidungen Erforderniss ist und dass die organischen Massen, welche für gewöhnlich ohne erhebliche Störung der Structur als „Gerüstsubstanz" eingeschlossen werden, bei ihrer übermässigen Anhäufung auch die Ausbildung dieser „Structur" verhindern können.

Ueber die Erstentstehung von Gallensteinen und über das weitere Wachsthum.

Schon mehrfach ist im Vorhergehenden die zweifellos wichtigste Frage des ganzen Gebietes, diejenige von der Erstentstehung eines Gallensteines, berührt worden. In diesem Schlusscapitel soll, nachdem durch die obigen Ausführungen die Structurgestaltung der Steine einigermaassen unserem Verständniss nähergeführt werden konnte, versucht werden, dasjenige zusammenzustellen, was sich auf Grund der physikochemischen Behandlung des Themas über die zur Gallensteinbildung erforderlichen pathologisch-anatomischen Bedingungen aussagen lässt. Es sei von vornherein bemerkt, dass nicht daran gedacht wird, eine endgiltige Entscheidung in diesen Fragen zu liefern. Dazu wird die physikalisch-chemische Behandlung der Frage nie ausreichen; vielmehr kann dieses Ziel nur durch weitere gemeinschaftliche Arbeit der Kliniker und Pathologen erreicht werden. Trotzdem aber glaube ich, dass auch die physikalische Chemie dabei zu Worte kommen muss. Denn nur sie kann uns angeben, welches Minimum von Bedingungen erfüllt gewesen sein muss, um aus dem im Gallenstein vorhandenen Baumaterial, wie solches sich jederzeit noch nachträglich durch die chemische Analyse feststellen lässt, eine Bildung von der im Stein gegebenen Structur hervorzubringen.

Die obigen Untersuchungen lassen keinen Zweifel, dass über die Erstentstehung der verschiedenartigen Steine, speciell diejenigen der beiden extremen Formen, der reinen Cholesterinsteine und der reinen Bilirubinkalksteine nicht gemeinsam abgehandelt werden kann.

Ueber die Entstehung der reinen Cholesterinsteine lässt sich vom Standpunkt der physikalischen Chemie das Folgende sagen:

Eine einfache sterile Stauung in der Galle ist ausreichend, um bei eintretender „Autolyse" oder bei der allmählichen Resorption der Cholate von der Gallenblasenwand das Baumaterial für diese Steine in Form des sich tropfig entmischenden Cholesterins zu liefern. Bei der Entstehung der wirklich reinen Steine, die keine oder nur eine sehr schwache Andeutung eines organischen Gerüstes aufweisen, kann sogar die Möglichkeit des Bestehens eines irgendwie erheblicheren Katarrhs ausgeschlossen



werden, da die pathologisch abgesonderten Colloide sowie die sonst etwa vorhandenen Niederschläge unfehlbar durch Adsorption[1]) hätten in die Steinmasse mithineingehen müssen.

Diese physikalisch-chemischen Folgerungen stehen mit den übrigen Erfahrungen, besonders mit den Ergebnissen der *Aschoff*'schen Schule, im besten Einklang: auch diese postulirt auf Grund ihres klinischen Beobachtungsmaterials für die Entstehung der reinen Cholesterinsteine nur die sterile Stauung mit anschliessender Autolyse.

Fast könnte es scheinen, dass zu der Einfachheit der Bedingungen die Seltenheit des Vorkommens dieser Steine im Widerspruch stünde. Doch ist dem nicht so. Denn wenn auch die Stauung allein genügt, um das Baumaterial, den plastisch weichen Cholesterinniederschlag zu erzeugen, so kommt doch für die Steinbildung noch als weiterer Factor die Zeit in Betracht. Eine langdauernde sterile Zurückhaltung der Galle in der Blase wird aber keineswegs oft zu erwarten sein.

Anders liegen die Bedingungen bei der *Entstehung der reinen Bilirubinkalksteine*.

Um das Baumaterial, den Bilirubinkalk entstehen zu lassen, ist die Absonderung von reichlich Kalk in die Galle erforderlich. Schon deshalb ist für die Entstehung das Vorhandensein eines Katarrhs wahrscheinlich. Ausserdem aber findet sich in den meisten Biliburinkalksteinen eine erhebliche Menge colloider organischer Substanz, sodass aus diesen rein chemischen Gründen die Annahme von entzündlichen, stark exsudativen Processen für die Genese dieser Gebilde unerlässlich ist. Klinik und Pathologie sprechen (s. o.) in demselben Sinne.

Im Gegensatz aber zu den Cholesterinsteinen wird man bei den halbfesten Bilirubinkalkgebilden, zumal bei Anwesenheit fibrinartig gerinnender Colloide, eine nur kurze Bildungsdauer, vielleicht nur wenige Tage (siehe besonders S. 112, Abbildung 3) anzunehmen haben. Aber die Eigenthümlichkeit dieser Niederschläge, lange Zeit in breiigem bis halbfestem Zustande zu verbleiben, kann leicht Gelegenheit zur Wiederentfernung aus den Gallenwegen bieten; auf härtere, eigentlich steinartige Gebilde dieser Art wird man daher zumeist wohl nur dann rechnen können, wenn, wie die klinischen und pathologischen Beobachtungen zu bestätigen scheinen, gleichzeitig mechanische Hindernisse in den Gallenwegen (unter anderen z. B. Stenosirungen durch bereits vorhandene Steine) vorgelegen haben.

Für die *Entstehung der Mischformen der Gallensteine* sind mit grösster Wahrscheinlichkeit die verschiedengradigen Combinationen der hier skizzirten Bedingungen verantwortlich zu machen. Im Einzelnen kann häufig nachträglich noch die Art des Baumaterials, d. h. das relative Verhältniss von Cholesterin, Pigmentkalk und colloider Gerüstsubstanz einige Anhaltspunkte geben, welche Art des ursächlichen Processes jeweils die vorherrschende war. Sicher ist oft eine Infection be-

1) Als ein fernerer Beleg für das Vorhandensein dieser Adsorptionswirkungen hat es zu gelten, wenn, wie nicht gerade selten beobachtet wird, auch die in Spuren in der Galle vorkommenden Stoffe, wie namentlich Kupfer und Quecksilber sich in den Steinen angereichert vorfinden.

theiligt. Sind Bact. coli, Bac. typhi und dergl. (s. o.) im Spiele, so bewirken diese in gleichem Sinne, wie die sterile Stauung durch Autolyse, vermittelst der bakteriellen Zersetzung der Cholate eine Abscheidung des Cholesterins. Dabei wird der einfache Stauungskatarrh die reineren Formen dieser Steine entstehen lassen, und den schwereren Infectionen wird ein stärkerer Gehalt an organischen Colloiden sowie an Bilirubinkalk entsprechen. Ebenso aber wie für die Bildung der „reinen Cholesterinsteine" ist auch für die Entstehung eines Steines dieser Mischform eine geraume Zeit erforderlich. Die Verbindung der Infection mit der Stauung wird am leichtesten zur ersten Entstehung dieser Steine führen müssen. Thatsächlich sind auch dies die Bedingungen, unter deren Combination Myake[1]) bei seinen Thierversuchen die dieser Gruppe zugehörigen Steine experimentell hat erzeugen können.

Für die Erstentstehung aller Gallensteine, wenigstens soweit es sich dabei um wirklich steinartig feste Gebilde handelt, wird somit in Uebereinstimmung mit den üblichen klinischen Anschauungen die Stauung auch vom rein physikochemischen Standpunkte als wesentliche Bedingung gefordert. Wenn es aber erst einmal zur Ausbildung eines Steines gekommen ist, dann ist für das weitere Wachsthum derselben ein langdauernder Stauungsabschluss der Gallenblase nicht mehr erforderlich. Denn sobald bei vorhandenem Stein in der Galle Niederschläge auftreten, so lagern sich diese schon unter dem Einfluss der Oberflächenspannungen mit Vorliebe an der Grenzfläche des Steins zur Galle ab, ausserdem aber ist reichlich Gelegenheit vorhanden, dass die noch weichen, zumeist klebrigen Gerinnsel durch mechanischen Druck an den Stein angepresst werden. Der Stein selber sorgt mithin, ebenso gut wie in der noch steinlosen Blase die Stauung, dafür, dass die Sedimente der Galle nicht im weichen Zustand entschlüpfen; er hält sie zurück und lässt sie an seiner Oberfläche zur fertigen neuen Steinschicht erstarren. Andererseits giebt aber der Stein, zumal wenn es sich um multiple Bildungen handelt, Veranlassung zum Zurückbleiben von Residualgalle und unterhält dadurch ständig in geringem Grade eine sterile Autolyse, resp. auch eine infectiöse Zersetzung, sodass schon hierdurch ganz unabhängig von allem Uebrigen ein langsames Weiterwachsen gesichert ist. Es wird somit das bekannte Naunynsche Wort[2]) auch physikochemisch verständlich, dass die Gallensteinbildung als ein vorübergehendes Ereigniss erscheint, so chronisch auch ihre Folge, die Cholelithiasis, ist."

Dabei ist die Art der Erstanlage des Steines keineswegs nothwendig für den Charakter der weiterhin anwachsenden Schichten bestimmend. Schon oben sind wir bei den schaligen Pigmentkalkcholesterinsteinen (= „gemeinen Gallensteinen" Naunyn's) ausgesprochenen Unterschieden zwischen Kernmasse und Schalensubstanz begegnet: fast als Regel fanden wir um halbweiche Bilirubinkalkmassen[3]) feste Pigmentkalkcholesteringemenge in Schalenbildung abgelagert. Die Mannigfaltigkeit derartiger

1) Mittheilungen aus den Grenzgebieten. 6. (1900.)

2) Naunyn, l. c. S. 48.

3) D. h. Bilirubinkalk, z. T. oxydirt, mit reichlichen Beimengungen von organischen Substanzen, ev. auch von Cholesterin.

Schichtwechselungen ist aber eine sehr grosse. Hier sei nur noch das gleichfalls recht häufige Vorkommniss erwähnt, dass einem reinen Cholesterinstein als Kern Pigmentkalkcholesterinsteinschichten oder Bilirubinkalkschichten (s. auch oben Abb. 3) aufliegen. Ein schönes Beispiel dieser Art bietet die Abb. 5, die den Durchschnitt eines sehr grossen, mit ausgeprägtem Schichtwechsel versehenen Gallensteins[1]) nach Zeichnung wiedergiebt. Hier findet sich um den reinen Cholesterinkern ein breiter gleichförmiger typisch strahlig-schichtiger Pigmentkalkcholesterinmantel und diesen umschliessend noch eine derbe mehrschichtige Hülle von gerüstreicher Bilirubinkalkmasse. Offenbar muss ein derartiger Aufbau drei verschiedenen Zuständen der Galle während der Zeit der Steinbildung entsprochen haben. Nach den Resultaten dieser Arbeit liegt es nahe, für die Entstehung des Steins die folgenden drei Stadien im Krankheitsprocess anzunehmen: erstens ein Stadium der sterilen

Abb. 5.



(Natürl. Grösse.)

und entzündungsfreien Stauung („reiner" Cholesterinkern), hieran anschliessend unter dem Fortbestehen von Stauungen die Zeiten eines mässigen kalkliefernden Kartarrhs (Pigmentkalkcholesterinschichten) und drittens (durch den Operationsbefund bestätigt!) das Stadium einer heftigen infectiösen Entzündung (Bilirubinkalkfibrinschichten). Wenn auch bislang, d. h. auf der einseitigen Grundlage der physikochemischen Ergebnisse, derartige Deutungsversuche noch unsicher sind, so kann doch zum mindesten dieses Beispiel zeigen, wo die weiteren Aufgaben der Forschung liegen. Die Klinik und die physikalische Chemie muss Hand in Hand gehen. Dann aber wird sich auch dasjenige, was uns noch an Unklarem bei den Gallensteinen bleibt, klären und wir dürfen anfangen, in den Steinen statt räthselhafter Gebilde werthvolle von der Natur geschriebene Dokumente über den Entwickelungsgang des Gallensteinleidens zu erblicken.

1) Entstammt der Sammlung von Herrn Geheimrath Dr. Neuber-Kiel.

Beschreibung zur Tafel IV. (Künstliche Bildungen.)

Sämmtliche Photographien ausser der Fig. 8, die von Herrn Photograph A. Rohwer-Kiel aufgenommen ist, sind im hygienischen Institut der Universität Kiel von Herrn Privatdocent Dr. Reiner Müller angefertigt und möchte ich auch an dieser Stelle für die mir freundlichst geliehene Unterstützung meinen ergebensten Dank sagen. Die Grössenverhältnisse sind angenähert, d. h. bis auf höchstens $^1/_{10}$ Abweichung, die natürlichen, nur die Fig. 2 ist in 25facher mikroskopischer Vergrösserung hergestellt, Die Originalpräparate zu den Figuren 1—8 befinden sich in meinem Privatbesitz aufbewahrt.

Leider haben die Photographieen bei der Reproduction erheblich an Schärfe verloren, sodass die charakteristischen Details zum Theil nur schlecht erkennbar sind.

Die Präparate der Figuren 1—8 sind unter folgenden Bedingungen erhalten worden:

Figur 1a. Eine in der Wärme hergestellte 2 proc. alkoholische Cholesterinlösung (0,2 g auf 10 ccm 96 proc. Alkohol) ist dem langsamen Erkalten überlassen: es scheiden sich Büschel von zarten, isolirt stehenden Nadeln ab.

Figur 1b. 0,2 g Cholesterin + 3,5 ccm 96 proc. Alkohol + 1,5 ccm officin. Seifenspiritus in der Wärme gelöst und hernach unter Aufsetzen des Reagensglases auf eine kühle Metallplatte dem Abkühlen überlassen: Die ganze Masse macht den Eindruck einer erstarrten Seife, die von prächtigen dünnblätterigen Scheiben (nicht Nadeln!) von Cholesterin durchsetzt ist. Nachdem sich wegen der Berührung mit der Metallplatte in der Reagensglaskuppe zuerst ein Krystallisationscentrum ausgebildet hatte, ist die nächstweitere Krystallisation von hier aus radiär-strahlig erfolgt. Das Gesammtbild ist (in der Wiedergabe nicht kenntlich!) durchaus ähnlich dem Cholesteringefüge eines reinen, blätterig ausgebildeten Cholesterinsteins der Galle, nur ist die Consistenz nicht steinhart, sondern seifenartig weich.

Figur 1c. 0,2 g Cholesterin + 3,5 ccm 96 proc. Alkohol + 1,5 ccm officin. Seifenspiritus + 2 Tropfen Olivenöl in der Wärme gelöst, hernach dem Abkühlen überlassen: Tropfige Entmischung der Oelcholesterinmasse mit Bildung eines grösseren einheitlichen Tropfens am Boden. Die kleineren Cholesterinöltropfen haften an der Reagensglaswand und sind nach Ausgiessen der Flüssigkeit photographirt. In analoger Weise wirken aber auch schon die geringsten Spuren Oel darauf hin, das Cholesterin wenigstens partiell unter dem Vorgang der tropfigen Entmischung zur Ausfällung zu bringen.

Figur 1d. 0,2 g Cholesterin + 10 ccm 96 proc. Alkohol + 2 Tropfen Olivenöl in der Wärme gelöst, resp. in Emulsion gehalten uud hernach der Abkühlung überlassen: Tropfige Entmischung und Zusammenfliessen der Tröpfchen zu grösseren Kugeln, in denen sich später deutliche, radiärstrahlig angeordnete Cholesterinkrystalle ausbilden. Daneben Auskrystallisiren des weiteren etwaigen Cholesterinübersohusses wie oben 1a.

NB. In der Figur sind die Kügelchen durch Wasserzusatz zum Schwimmen gebracht.

Figur 1e. Versuch wie 1a. Aber nachträglich innerhalb der Flüssigkeit Pressung durch festen Wattepfropf, (siehe auch die Figur), der mit einem kleinen Metallhaken bis auf den Grund des Glases vorgeschoben und hernach zurückgezogen wird. Es bildet sich dabei aus den isolirten Cholesterinnadeln (siehe 1a) eine festzusammenhaltende, einheitliche, glitzernde Masse von Schalenform, z. Th. von ganz ausserordentlicher Dünnheit und Zartheit (im Bilde nicht wiederzugeben!).

Figur 2. Eine 6 proc. wässerige Cholatlösung wird bei 80° innerhalb 2 Stunden mit Cholesterin im Ueberschuss versetzt, sodann in der Wärme filtrirt, bis eine klare Lösung resultirt; zu 10 ccm von dieser wird sodann ein



Tropfen Olivenöl zugegeben und durch starkes Schütteln und Rühren feinst verteilt. Bei langsamem Abkühlen wird beobachtet, dass das überschüssig werdende Cholesterin sich zuerst in den Oeltröpfchen ausscheidet. Fig. 2 zeigt derartige myelinähnliche Tröpfchen bei leichter Pressung durch das Deckglas unter dem Mikroskop (Vergr. 25). Man sieht die Cholesterinöltröpfchen im Stadium der beginnenden Krystallisirung: überall im Centrum die dunklen Schatten der strahlig angeordneten Cholesterinkrystalle (bei starker Pressung und dadurch bedingter geringerer Schichtdicke des Objektes sind die Krystalle leicht einzeln deutlich zu machen; die Uebersicht des Bildes wird allerdings dann zerstört). Ferner sieht man deutlich, wie am Rande der Krystalldrusen das freigewordene Oel (helle Blase mit scharfem dunklen Rand) lagert. (In den ersten, noch weicheren Stadien ist ausserhalb der Myelinklümpchen kein Oel sichtbar, dies tritt nur während der Auskrystallisirung auf, um hernach wieder in der Cholatlösung zu verschwinden.)

Figur 3. Eine Cholesterinbildung von Steinhärte und radiärer Krystallstrahlung in natürlicher Grösse, wie sie nach und nach aus einer Reihe von Versuchen, wie unter 2 beschrieben, erhalten worden ist.

Figur 4a. Eine Krystallbildung, wie sie bei flächenhaftem Wachsthum an der Innenseite eines Reagensglases aus einer dünnen Schicht einer öligen Cholesterinlösung erhalten wurde. Derartige radiärstrahligen Figuren treten immer auf, wenn das Cholesterin aus in der Wärme übersättigten Oellösungen (Olivenöl, Benzin, Aether, am besten vielleicht Petroleum), die sich in dünner Schicht am Reagensglas befinden, auskrystallisirt. Die Figur zeigt ein besonders schön gewachsenes Exemplar und gleicht in der Krystallstructur (abgesehen natürlich von der Schichtung) durchaus dem Dünnschliff des Cholesterinsteines aus der Galle (Fig. 4b).

Figur 5a. Eine massive radiärstrahlige Cholesterinmasse, die durch einfache Abkühlung einer in der Wärme (bis 60°) gesättigten Cholesteringallenfettlösung gewonnen ist. Das Gallenfett war aus Rindergalle extrahirt. Die Fig. 5b zeigt die gleiche Krystallstructur an einem Cholesterinstein der Galle (Bruchfläche).

Figur 6a. Aus wässeriger Cholatlösung mit gerinnendem Eiweiss gleichzeitig ausgefälltes (s. o.) Cholesterin, welches als Ueberzug auf die beiden Hälften einer Erbse aufgepresst ist und dort als harte Masse fest anhaftet. In Fig. 6b ist eine Gallensteinoberfläche von gleichem Aussehen wiedergegeben.

Figur 7a zeigt 4 Präparate, die nach der unter 1e angegebenen Weise hergestellt sind. Es handelt sich um Schalenbildungen aus Cholesterin, wie sie sich auch bei den gemeinen Gallensteinen (Fig. 7b) finden. Die Photographie giebt besonders hier die Wirklichkeit (Krystallglanz, Perlmutterglanz, Feinheit der Schalenschichten) nicht entfernt wieder, dennoch aber erschienen die Abbildungen ausreichend, um eine angenäherte Orientirung über die ausserordentliche Plasticität der jungen Cholesterinnadelkristalle zu geben und die Analogie dieser Bildungen mit den Schichten am Gallenstein zu zeigen. Ueberdies ist die Herstellung dieser Präparate so einfach, dass es ohne Mühe gelingt, sich durch eigenen Augenschein von der Eigenart dieser Gebilde zu überzeugen.

Figur 8 zeigt die sämmtlichen (halbweichen, ursprünglich kugelig runden) Kittkügelchen eines Pressversuches in der Formung, in der sie einer Gummiblase, welche allseitig gleichmässig auf sie comprimirend eingewirkt hatte, entnommen wurden.



VI.

Aus der med. Klinik der Akademie für pract. Medicin zu Düsseldorf
(Director: Prof. Dr. A. Hoffmann).

Vergleichende Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse stomachal zugeführten anorganisch und organisch gebundenen Jodes beim Menschen.

Von

Dr. **E. Bröking,** Assistenzarzt der Klinik.

(Mit 2 Curven im Text.)

Das Jod ist in seinen Beziehungen zur Resorption, Ausscheidung und Vertheilung im thierischen Organismus in den beiden letzten Jahrzehnten häufiger Gegenstand experimenteller Forschung gewesen. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse sind nun aber durchaus noch nicht erschöpfend und im Gegensatz zu der grossen klinischen Bedeutung des Jodes sind wir hinsichtlich des Verständnisses seiner Pharmakodynamik vielfach noch auf Hypothesen angewiesen. Zur Erforschung der pharmakologischen Wirkung eines Arzneikörpers giebt es natürlich verschiedene Wege; am besten wird uns wohl ein Studium der Vertheilung orientiren können, denn es ist mit einiger Bestimmtheit anzunehmen, dass ein Arzneikörper gerade dort seine grösste Wirkung entfaltet, wo er sich in vermehrter Menge befindet. Dieser Weg ist nur im Thierexperiment möglich und in letzter Zeit auch für das Jod verschiedentlich begangen worden (Loeb-Michaud, von den Velden); beim Menschen kämen diese Untersuchungen nur an der Leiche in Betracht. Im Uebrigen müssen wir uns damit begnügen, die Ausscheidung des Arzneikörpers aus dem menschlichen Organismus zu verfolgen. Aus den hierbei gewonnenen Resultaten können wir unter gewissen Kautelen, insbesondere unter Berücksichtigung der Resorptionsverhältnisse, einen bestimmten Schluss ziehen auf die Verweildauer des Arzneikörpers im Organismus.

Wir hatten uns nun zur Aufgabe gestellt, das Jodkalium sowie einige organische Jodverbindungen, die in der ärztlichen Praxis therapeutisch verwandt werden, in Bezug auf ihre zeitlichen und quantitativen Ausscheidungsverhältnisse am normalen Menschen unter denselben Bedingungen der Zufuhr einer vergleichenden Untersuchung zu unterziehen. Von organischen Verbindungen wählten wir das Jodsubstitutionsproduct des Isovalerianylharnstoffs, das Jodival, ferner das Jodglidine genannte



Product, eine Jodeiweissverbindung, sowie aus der Reihe der Jodfettverbindungen das Sajodin und das Jodipin. Ueber das Verhalten des Jodkaliums in Bezug auf seine zeitliche und quantitative Ausscheidung sind wir ja mit ziemlicher Genauigkeit orientirt; von den übrigen, oben genannten Jodverbindungen, kann dies nicht behauptet werden. Die einschlägigen Untersuchungen sind nicht zu zahlreich, über das Jodival fand ich überhaupt keine diesbezüglichen am Menschen vor, und auch die Methodik, mittelst derer einige der vorliegenden Untersuchungen angestellt wurden, dürfte nicht allgemein als einwandsfrei betrachtet werden.

Was die Technik der Jodbestimmung im Urin und in den Fäces anbetrifft, so wandten wir stets das Veraschungsverfahren an, wobei das gesammte Jod nach Zerstörung der organischen Bindung durch Erhitzen mit Natriumhydroxyd unter späterem Zusatz von Kaliumnitrat in ein Jodid verwandelt wird. Diese Veraschung, welche von einigen Untersuchern nicht vorgenommen wurde, muss jetzt als nothwendig angesehen werden, einmal, weil wir wissen, dass ein Theil des Jodes in organischer Bindung im Urin ausgeschieden werden kann, andererseits auch der Harn selbst jodbindende Substanzen, wie die Harnsäure, das Rhodan etc. enthält. Aus diesen Verbindungen wird nun, wie auch Wesenberg betont, nicht alles Jod durch die salpetrige Säure abgespalten. Ob dann nach der Veraschung das Jod titrimetrisch mit Thiosulfat nach der Fresenius'schen Methode oder nach Rabourdin-Baumann colorimetrisch bestimmt wird, scheint auch uns nach dem Ergebniss zahlreicher vergleichender Untersuchungen gleichgültig zu sein. Wir wandten durchweg wegen ihrer schnelleren Ausführbarkeit die von Anten modificirte colorimetrische Methode an, wobei unter genauer Berücksichtigung der angegebenen Kautelen hinreichende Uebung eine grosse Genauigkeit der Resultate gewährleistet. Nur wenn es sich um grössere Jodmengen handelte, benutzten auch wir die von Fresenius angegebene Methode.

Die Urine wurden stets möglichst frisch verarbeitet, wo dieses, wie z. B. am ersten Versuchstage wegen der grossen Zahl der Bestimmungen, nicht möglich war, durch Zusatz von etwas Thymol conservirt. Am ersten Versuchstage wurden gewöhnlich 20 ccm Urin, am zweiten 40, späterhin, wenn nur noch wenig Jod zu vermuthen war, 100 ccm zur Veraschung verwandt.

Bei unseren Versuchen prüften wir zunächst das Verhalten der Ausscheidung nach einmaliger Verabreichung der betreffenden Jodverbindung, indem wir gewöhnlich im Verlauf des 1. Tages die stündlichen Urinmengen, späterhin zunächst die 4 stündigen, weiterhin bis zum völligen Verschwinden des Jodes die 12 stündigen Ausscheidungsmengen analysirten. Die genauen zeitlichen Daten sind jedesmal aus den Protokollen zu ersehen. Sodann wurden sämmtliche Jodverbindungen in der gleichen Weise auch daraufhin untersucht, wie sich die Ausscheidung bei der in der Praxis meist üblichen über einen Tag vertheilten dreimaligen Darreichung verhielt. Die Versuchspersonen erhielten die Präparate morgens 7, mittags 1 und abends 7 Uhr; alle bekamen eine gemischte Kost, die in der Klinik übliche Vollkost. Das erste Frühstück wurde um 7 Uhr, unmittelbar nach Verabfolgung des Jodpräparates, das zweite um 10 Uhr, die Mittagsmahlzeit um $12^1/_2$ Uhr, das Abendbrot um $6^1/_2$ Uhr verabreicht.

Besonders sei auch noch hervorgehoben, dass nur gesunde Personen, resp. solche, bei denen kein organisches Leiden nachweisbar war, zu den



Versuchen herangezogen wurden. Auf letzteres hinzuweisen erscheint mir nicht überflüssig, seitdem wir über die Jodspeicherung gewisser erkrankter Zellcomplexe, so des tuberculösen und carcinomatösen Gewebes (Loeb, von den Velden) orientirt sind. Selbstverständlich zeigten unsere Versuchspersonen keine Störung der Nierenthätigkeit, wodurch ja auch, wie kürzlich noch Schlayer betonte, Veränderungen der Ausscheidung auch des JK bedingt werden.

Wie bekannt, findet die Ausscheidung des Jods zum weitaus grössten Theil als Jodalkali durch die Nieren statt; kleinere Mengen werden durch die Speicheldrüsen, das Nasensecret und die Thränenflüssigkeit ausgeschieden, minimale Mengen im Schweiss und nach Howald auch in den Haaren gefunden. Die Ausscheidung mit den Fäces ist, wenigstens bei Verabreichung von JK eine geringfügige; dass dieses, wie bisher durchweg angenommen, auch bei den von uns zur Untersuchung verwandten organischen Jodverbindungen überall der Fall sei, ist eine Annahme, welche wir, wie im späteren zu ersehen ist, nicht bestätigen konnten.

Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des

Jodkaliums

beim Menschen liegen mehrfache Untersuchungen, vor allem aus der Heffter'schen Schule, vor. Was den Beginn der Ausscheidung des Jods anbetrifft, so wird von den verschiedenen Untersuchern (Doux, Studeni, Anten) übereinstimmend angegeben, dass schon wenige Minuten nach der Aufnahme deutliche Jodreaction im Urin und im Speichel nachweisbar ist. Nach Einnahme von 0,5 g JK in wässeriger Lösung bei nüchternem Magen konnten wir in einem Selbstversuch nach 10 Minuten 0,00058 g JK im Urin nachweisen. Ueber die Gesammtdauer der Ausscheidung schwanken die angegebenen Zahlen bei einmaliger Verabfolgung kleinerer Mengen (0,25 bis 1,0 g) zwischen 29 und 55 Stunden; ebensogross sind die Differenzen in den Angaben über die Menge des ausgeschiedenen Jodes überhaupt. Während Lifschitz in einem Selbstversuch nur 55,13 pCt. der eingenommenen Menge, in einem anderen sogar nur 42,46 pCt. nach einmaliger Verabreichung im Harn wiederfand, konnte Anten 79 pCt., Singer 84,7 pCt. des Jods im Urin als ausgeschieden nachweisen. Bei Desprez liegen die Ausscheidungswerthe sogar zwischen 66 und 100 pCt. Bei diesen grossen Schwankungen in den angegebenen Ausscheidungswerthen hielten wir es, da uns die Ausscheidungscurve des Jodkaliums zum Vergleich bei der Beurtheilung der Ausscheidungsverhältnisse der übrigen Jodverbindungen dienen sollte, für nothwendig, uns durch eigene Versuche über die diesbezüglichen Verhältnisse zu orientiren. Das zur Verwendung kommende JK entsprach den Anforderungen der Pharmakopoe, insbesondere war es frei von Jodsäure. Wir gaben es in wässeriger Lösung, quantitativ abgemessen, morgens 7 Uhr nüchtern der Versuchsperson, welche vor dem Einnehmen die Blase entleert hatte. In dieser Versuchsanordnung wurden 3 Versuche unternommen, von denen einer im Folgenden wiedergegeben ist:



Versuch I. (Protocoll No. II.)
E. N., 25 Jahre, erhält 7 Uhr Morgens in Lösung 0,5 g JK = 0,383 g Jod.

Datum	Zeit	Urinmenge ccm	Jodgehalt in g	Jodgehalt in Procent der Gesammtausscheidung
24. 9. 08	7—8	67	0,01948	5,92
24. 9. 08	8—9	155	0,04369	13,3
24. 9. 08	9—10	150	0,02640	8,06
24. 9. 08	10—11	190	0,02323	7,07
24. 9. 08	11—12	27	0,01768	5,38
24. 9. 08	12—1	28	0,01958	5,95
24. 9. 08	1—2	180	0,02616	7,69
24. 9. 08	2—3	150	0,02218	6,74
24. 9. 08	3—4	100	0,01224	3,72
24. 9. 08	4—5	62	0,00758	2,3
24. 9. 08	5—6	65	0,01094	3,33
24. 9. 08	6—7	20	0,00482	1,46
24. 9. 08	7—8	30	0,00689	2,09
24. 9. 08	7—8	—	0,24087	73,28
24. 5.—25. 5.	8—8	1220	0,04125	12,5
25. 5.	8—12	155	0,01545	4,70
25. 5.	12—4	700	0,00796	2,42
25. 5.	4—8	310	0,00306	0,93
25. 9.	8—8	—	0,02647	8,05
25.—26. 5.	8—8	950	0.01515	4.61
26. 5.	8—8	980	0,00494	1,5
—	—	—	0,32868	—

Insgesammt sind ausgeschieden 0,32868 g = 85,93 pCt. des aufgenommenen Jodes. In den Fäces war Jod nicht nachweisbar.

In diesem Versuche hat die Gesammtdauer der Ausscheidung 60 Stunden gedauert; die Gesammtmenge des ausgeschiedenen Jodes beträgt 85,93 pCt. und ist als eine recht grosse zu bezeichnen. Hierbei sei bemerkt, dass ein anderer Versuch, welcher unter den gleichen Bedingungen bei einer gesunden Person angestellt wurde, 76,4 pCt. Gesammtausscheidung zeigte, wobei schon nach 48 Stunden kein Jod mehr nach Veraschung im Urin nachzuweisen war. Wir nehmen somit nach Zufuhr von 0,5 g JK ca. 80 pCt. als mittlere Zahl für die Ausscheidungsgrösse an. Bei Betrachtung der stündlichen Ausscheidungsgrössen fällt es auf, dass die grösste procentuale Ausscheidung in der 2. Stunde liegt; auch Anten und andere Untersucher beobachteten dieses gewöhnlich. Auffällig ist das Sinken in der 3. und Wiederansteigen der Curve in der 4. Stunde, eine Erscheinung, die sich auch bei Studeni in seinem zweiten Jodnatriumversuch findet. Im Gegensatz zu Witt konnte ich eine bestimmte Beeinflussung der Jodausfuhr unter dem Einfluss der aufgenommenen Mahlzeiten nicht feststellen, eher scheint mir, wie ein Blick auf die Urinmengen lehrt, die stärkere Diurese eine gewisse Rolle zu spielen. Heffter und seine Schüler fanden bekanntlich keinen wesentlichen Einfluss stärkerer Diurese auf die Jodausscheidung; bei den überhaupt ziemlich grossen Schwankungen in den Ausscheidungsverhältnissen

des JK, die wir bisher noch als individuelle bezeichnen müssen, will auch ich auf diese letzte Beobachtung keinen zu grossen Werth legen. Wie aus dem Diagramm I zu ersehen ist, findet die Hauptausscheidung des Jods in den ersten 12 Stunden mit 73,28 pCt. der insgesammt ausgeschiedenen Menge statt, sie geht dann procentual sehr rasch herunter. In den Fäces konnten wir nur in einem der drei diesbezüglichen Versuche Spuren von Jod in 3 g des veraschten Trockenkothes nachweisen.

Weiterhin stellten wir Untersuchungen darüber an, wie sich die Jodausscheidung bei dreimal über einen Tag vertheilter Darreichung, also unter Umständen, wie sie der therapeutischen Verwendung entsprechen, verhalten würde. Die Versuchspersonen erhielten zu diesem Zweck Morgens 7 Uhr, Mittags 1 Uhr und Abends 7 Uhr je 0,5 g JK in wässeriger Lösung. Von zwei diesbezüglichen Versuchen sei der folgende mitgetheilt.

Versuch II. (Protocoll No. V.)

K. F., 28 Jahre, erhält 7 Uhr Morgens, 1 Uhr Mittags und 7 Uhr Abends je 0,5 g JK = 1,1475 g Jod.

Datum	Zeit	Urinmenge ccm	Jodgehalt in g	Jodgehalt in Procent der Gesammtausscheidung
3. 10. 08	7—7,30	50	0,00842	0,81
3. 10. 08	7—8	125	0,0268	2,6
3. 10. 08	8—9	122	0,0241	2,34
3. 10. 08	9—10	115	0,0438	4,25
3. 10. 08	10—11	113	0,0220	2,13
3. 10. 08	11—12	115	0,0178	1,72
3. 10. 08	12—1	78	0,0184	1,78
3. 10. 08	1—2	115	0,0348	3,38
3. 10. 08	2—3	124	0,0661	6,51
3. 10. 08	3—4	95	0,0331	3,21
3. 10. 08	4—5	107	0,0285	2,76
3. 10. 08	5—6	55	0,0168	1,63
3. 10. 08	6—7	110	0,0475	4,62
3. 10. 08	7—8	102	0,0661	6,41
3. 10. 08	7—8	—	0,4542	44,17
3./4. 10.	8—8	960	0,2918	28,34
4. 10.	8—12	420	0,0716	6,95
4. 10.	12—4	495	0,0549	5,33
4. 10.	4—8	380	0,0475	4,34
4. 10.	8—8	—	0,0040	16,62
4./5. 10.	8—8	650	0,0942	9,15
5. 10.	8—8	1040	0,0102	0,99
5./6. 10.	8—8	650	0,0051	0,49
—	—	—	1,0295	—

Insgesammt sind ausgeschieden 1,0295 g Jod = 89,72 pCt. der aufgenommenen Menge; die Fäces (87 g Trockengewicht) enthielten 0,01283 g = 1,11 pCt.

Die Gesammtdauer der Ausscheidung betrug in diesem Versuche 72 Stunden; Anten fand bei der gleichen Versuchsanordnung noch nach 77 Stunden Spuren von Jod, die quantitativ nicht mehr zu bestimmen waren. Im Urin wurden bei Anten 85,99 pCt., im Nasensecret, welches



bei der an Jodismus erkrankten Versuchsperson reichlich floss, 1,57 pCt. des insgesammt ausgeschiedenen Jodes, also zusammen 87,56 pCt. nachgewiesen. Den Koth scheint A. auf seinen Jodgehalt nicht untersucht zu haben. Bei unserem Versuche ergab sich im Urin und Fäces zusammen eine Ausscheidung von 90,84 pCt. Der Versuch II wurde an derselben Person vorgenommen, welche 2 Monate vorher, wie erwähnt, bei einmaliger Verabfolgung von 0,5 g JK eine Ausscheidung von 76,4 pCt. zeigte und in der Zwischenzeit natürlich keine weiteren Jodpräparate bekommen hatte. Es scheint demnach, als wenn bei mehrfacher Verabfolgung kleinerer Dosen die absolute Ausscheidungsgrösse zunehme. Die Zahlen Antens, welcher ja auch bei dreimaliger Verabfolgung von 0,5 g JK eine grössere Ausscheidungszahl erhielt, wie bei den Versuchen nach einmaliger Darreichung, können gleichfalls zum Beweise für die eben ausgesprochene Annahme herangezogen werden, da auch er, wie es seinen Protocollen nach scheint, Versuch I und IV an derselben Person, nämlich an sich selbst, vorgenommen hat. Da die Jodausscheidung bei verschiedenen Personen grösseren, uns bisher noch unbekannten, scheinbar individuellen Schwankungen unterliegt, können nur Versuche nacheinander bei ein und derselben Person für die Beurtheilung der Frage herangezogen werden, ob nach mehrmaliger Verabreichung von Einzeldosen die Jodausscheidungsgrösse zunimmt. Anten fand nach 24 Stunden bereits 84 pCt. des ausgeschiedenen Jodes im Urin wieder; wir konnten zwar nicht einen ganz so steilen Abfall der Ausscheidungscurve constatiren, immerhin hatten aber auch in unseren Versuchen nach 24 Stunden bereits 69,5 pCt. des insgesammt ausgeschiedenen Jodes den Körper wieder verlassen. Eine genaue Uebersicht über den Verlauf der Ausscheidung gewährt ein Blick auf das Diagramm II.

Um nunmehr zu den organischen Jodverbindungen überzugehen, wollen wir zunächst den von Knoll in den Handel gebrachten α-Monojodisovalerianylharnstoff oder das

Jodival

in Bezug auf seine Ausscheidungsverhältnisse, über die ich Angaben über Versuche am Menschen noch nicht vorfand, in den Bereich unserer Betrachtungen ziehen. Wir verwandten zur Untersuchung die im Handel befindlichen Jodivaltabletten; dieselben enthalten 0,3 g Jodival, ausserdem Maismon und Talcum, sowie etwas Citronensäure. Der Jodgehalt des Jodivals wird zu 47 pCt. angegeben. Zur Nachprüfung dieser Zahl extrahirten wir eine verriebene Tablette dreimal mit heissem Alkohol, in dem sich das Jodival leicht löst und veraschten den Extract in der gewohnten Weise. Der titrimetrisch nach Fresenius bestimmte Jodgehalt betrug 0,1386 g = 46,2 pCt. Jod. Da minimale Verluste bei der Bestimmung nicht zu vermeiden sind, dürfte der auf 47 pCt. angegebene Jodgehalt richtig sein und er wurde daher unsern Untersuchungen zu Grunde gelegt.

Ueber den Beginn der Jodausscheidung liegen aus neuester Zeit Untersuchungen am Thier von Menne vor, welcher fand, dass beim



Kaninchen 45—90 Min. nach der Einnahme des Jodivals die Jodausscheidung im Urin beginnt. In einem Selbstversuch nahmen wir Morgens 8 Uhr nüchtern 2 Tabletten = 0,6 g Jodival zu uns, nach 12 Min. war in dem Urin bereits deutliche Jodreaction nachzuweisen, eine Stunde nach Aufnahme waren 4,38 pCt. des aufgenommenen Jodes ausgeschieden. Die Resorption und Abspaltung ist also eine schnell einsetzende und gleicht der des JK. Eine Abspaltung von Jod unter dem Einfluss der Magenverdauung findet beim Jodival nicht statt. Auf eine Jodivaltablette liessen wir normalen und hyperaciden menschlichen Magensaft, sowie auch eine salzsaure Pepsinlösung 24 Stunden lang bei Brutofentemperatur unter mehrfachem Umschütteln einwirken; durch Schwefelsäure und Natriumnitrit abspaltbares Jod war in keinem Falle nachzuweisen. Nach Analogie der Meringschen Versuche über die Resorption des JK ist es nicht wahrscheinlich, dass Jodival als solches im Magen resorbirt wird, vielmehr, da es schon nach 12 Min. im Urin als Jodkali nachweisbar, ist der oberste Theil des Dünndarms als Resorptionsstelle zu betrachten. Qualitativ wies Menne nach, dass unter Einwirkung einer $2^1/_2$proc. Sodalösung (der Alkalescenz des Darmsaftes entsprechend) eine Jodabspaltung beim Jodival stattfindet. Wir liessen auf eine Jodivaltablette 24 Stunden lang bei Brutofentemperatur 30 ccm einer 1proc. alkalischen Trypsinlösung (Alkalescenz = 2proc. Sodalösung) einwirken und fanden den durch verdünnte Schwefelsäure und Natriumnitrit nachweisbaren Jodgehalt = 0,00098 g Jod, d. h. es waren nur 0,69 pCt. des in der Tablette enthaltenen Jodes aus der organischen Bindung abgespalten worden. Wie die schnell eintretende Jodausscheidung im Urin beweist, beginnt im Körper sehr schnell die Spaltung des Jodivals. In welcher Form der Transport des Jodes im Kreislauf vor sich geht, ist noch nicht bekannt, jedenfalls wird der Hauptheil als Jodkali im Urin zur Ausscheidung gebracht.

Um uns über den Verlauf der Jodausscheidung beim Jodival zu unterrichten gaben wir 2 gesunden Versuchspersonen je 2 Tabletten = 0,6 g Jodival. In der umstehenden Tabelle ist einer dieser Versuche wiedergegeben.

Ueber den Beginn der Jodausscheidung hatte uns bereits ein Selbstversuch orientirt, indem schon nach 12 Min. deutliche Jodreaction im Urine sich vorfand; auch bei diesem Versuche ist schon nach 1 Stunde 1,86 pCt. des insgesammt ausgeschiedenen Jodes im Urine nachweisbar. Im weiteren Verlauf der Ausscheidungscurve stellen sich nun aber gegenüber dem für das JK typischen Ausscheidung einige bemerkenswerthe Unterschiede heraus. In Bezug auf die Gesammtausscheidung entspricht zwar das Jodival mit 81,62 pCt. der für das JK angenommenen Durchschnittszahl von 80 pCt. im Urin; während aber nach einmaliger Verabreichung von 0,5 g JK die grösste procentuale Ausscheidung bereits in der 2. Stunde bemerkt wurde, finden wir dieselbe hier erst in der 5. Stunde mit 11,5 pCt. sich einstellen. Diese langsamere und continuirlichere Art der Ausscheidung macht sich dann vor allem im weiteren Verlaufe der Curve, wie Diagramm III graphisch deutlich erkennen lässt, geltend. Während in dem entsprechenden JK-Versuch nach 12 Stunden



Versuch III. (Protocoll No. XV.)
A. O., 21 Jahre. Patient erhält 7 Uhr Morgens nüchtern 2 Tabletten = 0,6 g Jodival = 0,282 g Jod.

Datum	Zeit	Urinmenge ccm	Jodgehalt in g	Jodgehalt in Procent der Gesammtausscheidung
10. 6. 09	7—8	95	0,00428	1,86
10. 6. 09	8—9	105	0,01096	4,70
10. 6. 09	9—10	87	0,01245	5,4
10. 6. 09	10—11	84	0,02410	10,4
10. 6. 09	11—12	88	0,02652	11,5
10. 6. 09	12—1	50	0,01530	6,6
10. 6. 09	1—2	118	0,01280	5,5
10. 6. 09	2—3	45	0,00576	2,25
10. 6. 09	3—4	40	0,00551	2,48
10. 6. 09	4—5	125	0,01142	4.9
10. 6. 09	5—6	120	0,01220	5,3
10. 6. 09	6—7	55	0,00330	1,43
10. 6. 09	7—8	70	0,00642	2,79
10. 6. 09	7—8	—	0,15102	65,11
10./12. 6.	8—8	720	0,05510	24,81
11. 6.	8—12	450	0,01110	4,8
11. 6.	12—4	480	0,00436	1,89
11. 6.	4—8	210	0,00268	1,16
11. 6.	8—8	—	0,01814	7,85
11./12. 6.	8—8	780	0,00368	1,59
12. 6.	8—8	1120	0,00205	0,88
12./13. 6.	8—8	650	0,00067	0,29
—	—	—	0,23066	—

Es sind ausgeschieden im Urin 0,23066 g Jod = 81,79 pCt. der aufgenommenen Menge. In den Fäces der ersten 3 Tage (102 g Trockengewicht, davon 5 g verascht). Jod nur in Spuren, nicht quantitativ nachweisbar.

schon 73,4 pCt. ausgeschieden waren, verlassen beim Jodival in dieser Zeit erst 65,11 pCt. den Körper; die in der 12. bis 24. Stunde eintretende Ausscheidung beträgt beim Jodival 24,81 pCt. gegenüber nur 12,5 pCt. beim JK. Nach 72 Stunden ist die Jodausscheidung beendet, bei dem JK-Versuch, wo die gegebene Jodmenge sogar etwas grösser war, vermerkten wir nur 60 Stunden. In einer weiteren Versuchsreihe (3 Protocolle) suchten wir auch die Ausscheidungsverhältnisse bei dreimal über einen Tag vertheilter Zufuhr von Jodival zu studiren.

Die schon nach einmaliger Darreichung erkennbare Neigung zu langsamerer und gleichmässigerer Jodausscheidung ist im Versuch IV und V in noch wesentlich deutlicherer Form erkennbar. In beiden Fällen wird ein grosser, der Ausscheidung der ersten 12 Stunden in etwa nahekommender Theil des Jodes erst in der dem Aufnahmetage folgenden Nacht ausgeschieden, in Versuch V beträgt sogar die in der 24. bis 36. Stunde ausgeschiedene Menge noch 19,88 pCt. der Gesammtausscheidung. Das Maximum der Ausscheidungsdauer beträgt 80 Stunden gegenüber 72 Stunden bei dem entsprechenden JK-Versuch. In den beiden letzten Versuchen wurden auch die in den

Versuch IV. (Protocoll No. XX.)

C. B., 32 Jahre. Versuchsperson erhält 7 Uhr Morgens, $2^1/_2$ Uhr Mittags und 7 Uhr Abends je 2 Tabletten Jodival, insgesammt 1,8 g Jodival = 0,846 g Jod.

Datum	Zeit	Urinmenge ccm	Jodgehalt in g	Jodgehalt in Procent der Gesammtausscheidung
17. 5. 09	7—8	105	0,0099	1,35
17. 5. 09	8—9	105	0,0184	2,51
17. 5. 09	9—10	80	0,0225	3,07
17. 5. 09	10—11	110	0,0576	7,86
17. 5. 09	11—12	50	0,0160	2,18
17. 5. 09	12—1	55	0,0085	1,16
17. 5. 09	1—2	65	0,0096	1,31
17. 5. 09	2—3	50	0,0110	1,5
17. 5. 09	3—4	55	0,0244	3,48
17. 5. 09	4—5	190	0,0261	3,57
17. 5. 09	5—6	106	0,0282	3,86
17. 5. 09	6—7	35	0,0342	4,68
17. 5. 09	7—8	92	0,0421	5,75
17. 5. 09	7—8	—	0,3085	42,28
17. 6. 09	8—9	100	0,0361	4,27
17. 6. 09	9—10	95	0,0540	7,37
17./18. 5.	10—8	420	0,1534	20,9
17./18. 5.	8—8	—	0,2435	32,54
18. 5.	8—12	420	0,0529	7,22
18. 5.	12—4	450	0,0389	5,31
18. 5.	4—8	340	0,0265	3,52
18. 5.	8—8	—	0,1183	16,15
18./19. 5.	8—8	440	0,0275	3,75
19. 5.	8—8	1230	0,0323	4,41
19./20. 5.	8—8	720	0,0023	0,31
—	—	—	0,7324	—

Im Urin sind ausgeschieden 0,7324 g Jod = 86,57 pCt. des eingeführten J. In den Fäces (86 g Trockenkoth) befand sich 0,00157 g = 1,86 pCt. des aufgenommenen Jodes.

Versuch V. (Protocoll No. VIII.)

B. W., 22 Jahre. Versuchsperson erhält 7 Uhr Morgens, 1 Uhr Mittags und 7 Uhr Abends je 1 Tablette Jodival = 0,423 g Jod.

Datum	Zeit	Urinmenge ccm	Jodgehalt in g	Jodgehalt in Procent der Gesammtausscheidung
18. 4. 09	7—8	1180	0,11990	35,96
18./19. 4. 09	8—8	830	0,09474	28,39
19. 4. 09	8—8	970	0,06634	19,88
19./20. 4. 09	8—8	570	0,03289	9,86
20. 4. 09	8—8	880	0,00773	2,32
20./21. 4. 09	8—8	520	0,00687	2,06
21. 4. 09	8—8	780	0,00522	1,56
—	—	—	0,33369	—

Im Urin sind ausgeschieden 0,33369 g = 78,88 pCt. des eingeführten Jodes, in den Fäces (116 g Trockengewicht) fanden sich nach Veraschung 0,00106 g = 2,5 pCt.



nächsten 3 Tagen nach der Jodaufnahme entleerten Fäces auf ihren Jodgehalt vermittelst der Veraschungsmethode untersucht. Es fand sich nach Verabreichung von 1,8 g Jodival 0,00157 g = 1,86 pCt., nach Darreichung von 0,9 g Jodival 0,00106 g = 2,5 pCt. im Kothe wieder. Ob das mit den Fäces nachgewiesene Jod ganz auf Kosten nicht resorbirten Jodivals zu setzen ist, will ich dahingestellt sein lassen; theoretisch wäre es möglich, dass auch dieses Jod zunächst resorbirt und dann durch den Speichel und die Darmdrüsen wieder ausgeschieden wurde. Hinsichtlich des Beginnes gleicht also das Jodival der Ausscheidungscurve des JK, ebenso mit Bezug auf die Gesammtausscheidung des Jodes. In bemerkenswerther Weise unterscheidet es sich dagegen insofern von ihm, als die Ausscheidungscurve einen gestreckteren Verlauf nimmt, die Ausscheidung continuirlicher und länger dauernd ist.

In neuerer Zeit hat auch eine Jodeiweissverbindung, das von Dr. Klopfer in den Handel gebrachte **Jodglidine** in der ärztlichen Praxis Verwendung gefunden. Es soll bei diesen Präparaten die Anlagerung des Jodes an das Pflanzeneiweiss Glidine eine feste sein. „Ueber das Verhalten der Jodglidine im menschlichen und Thierkörper" berichtete Boruttau in einer Arbeit, wobei er einen Selbstversuch veröffentlichte, in dem er nach Aufnahme von 3 g Jodglidine die in mehrstündigen Intervallen aufgefangenen Urinmengen auf ihren Jodgehalt analysirte. Der Gehalt der Jodglidine an Jod wird zu 10 pCt. angegeben, d. h. die im Handel befindlichen Pastillen enthalten je 0,05 g Jod. Wir bestimmten den Jodgehalt einer 0,5 g schweren Tablette und fanden 0,0485, in einem zweiten Falle 0,0511 g Jod. Es schwankt also der Jodgehalt in engen Grenzen um den angegebenen Werth herum. Bedingung war hierbei, dass frisch dem Röhrchen entnommene Tabletten verwandt wurden; eine Tablette, welche 12 Stunden dem Tageslicht ausgesetzt gewesen war, zeigte nach Veraschung nur noch einen Jodgehalt von 0,0448 g Jod. Die bei Boruttau sich findende Angabe, dass durch die Pepsinverdauung sowie kurzdauerndes Kochen mit verdünnten Säuren eine Abspaltung freien Jodes kaum stattfindet, konnten wir nicht bestätigen, somit auch nicht die von Klopfer angegebene Thatsache, dass die Jodbindung in diesem Präparate eine feste sei. Wie man sich leicht überzeugen kann, tritt schon ohne Erwärmung beim blossen Ausschütteln einer Tablette mit verdünnter Schwefelsäure unter Zusatz einiger Tropfen salpetriger Säure eine intensive Violettfärbung des Schwefelkohlenstoffs ein. Liessen wir eine Jodglidinetablette unzerstossen mit 40 ccm reinem destillierten Wasser bei 37° 24 Stunden lang stehen, so konnten wir in einem Falle durch Ausschütteln des Filtrates colorimetrisch 0,0205 g, d. h. 41 pCt. des Gesamtjodes als abgespalten nachweisen. Nach 12stündiger Einwirkung von 30 ccm menschlichen Magensaftes (Filtrat nach Probefrühstück mit 24 freier Salzsäure und 47 Gesamtacidität) fanden sich im Filtrat 0,0263 g, also 52,6 pCt. des Jodes abgespalten, während 12stündige Einwirkung alkalischer Trypsinlösung (2 proc. Sodalösung) eine Abspaltung von 0,0288 g also 57,6 pCt. des überhaupt in der Tablette enthaltenen Jodes bewirkte. Die Jodbindung, besser wohl Jodanlagerung, muss demnach, wie namentlich die starke Abspaltung bei blosser Einwirkung reinen



Wassers beweist, als eine recht lockere bezeichnet werden. Auch Feigi kommt in seinen „Experimentellen Untersuchungen über den Einfluss von Arzneimitteln auf die Magensaftsecretion" zu dem Ergebniss, dass in Jodglidine nur ein geringer Theil des Jodes fest gebunden ist, der Rest dagegen als beigemengt oder in starrer Lösung vorhanden gedacht sein muss. So zeigte sich denn auch, dass die Jodglidine etwa den gleichen Reizeffekt in Bezug auf die Magensaftsecretion wie das freie Jod aufwies. Wegen dieser im allgemeinen doch unerwünschten Reizwirkung dürften die von klinischer Seite (Hartmann aus der Med. Klinik in Halle) dem Präparat entgegengebrachten Bedenken nicht unberechtigt erscheinen.

Ueber die Ausscheidungsverhältnisse der Jodglidine sollte uns der folgende Versuch belehren.

Versuch VI. (Protocoll No. XVI.)

B. J., 21 Jahre. Patientin erhält 7 Uhr Morgens nüchtern 2 Tabletten = 1 g Jodglidine = 0,1 g Jod.

Datum	Zeit	Urinmenge ccm	Jodgehalt in g	Jodgehalt in Procent der Gesammtausscheidung
7. 11. 09	7—8	40	0,00431	4,96
7. 11. 09	8—9	125	0,01033	11,90
7. 11. 09	9—10	95	0,00673	7,75
7. 11. 09	10—11	92	0,00826	9,57
7. 11. 09	11—12	75	0,00459	5,28
7. 11. 09	12—1	108	0,00489	5,63
7. 11. 09	1—2	95	0,00490	5,74
7. 11. 09	2—3	85	0,00407	4,70
7. 11. 09	3—4	110	0,00382	4,40
7. 11. 09	4—5	78	0,00497	5,72
7. 11. 09	5—6	130	0,00419	4,82
7. 11. 09	6—7	105	0,00328	3,79
7. 11. 09	7—8	110	0,00383	4,41
7. 11. 09	8—8	—	0,06817	78,57
7./8. 11.	8—8	815	0,01140	13,14
8. 11.	8—8	1050	0,00386	4,44
8./9. 11.	8—8	820	0,00200	2,42
9. 11.	8—8	740	0,00125	1,44
		—	0,08668	—

Im Urin sind nachweisbar 0,08668 g = 86,68 pCt. In den Fäces (Trockengewicht 77,8 g) sind enthalten 0,00285 g = 2,85 pCt. des eingeführten Jodes.

Was zunächst den Beginn der Jodausscheidung im Urin anbetrifft, so sehen wir schon nach 25 Min. nachweisbare Mengen auftreten. Die Ausscheidung findet demnach mit etwa derselben Schnelligkeit wie beim JK und Jodival statt. Während bei Boruttau schon nach 48 Stunden der Urin jodfrei war, fanden wir noch in der Urinportion des 3. Tages 1,44 pCt. des überhaupt ausgeschiedenen Jodes wieder. Allerdings brachten wir an diesem Tage, wie auch bei allen anderen Versuchen, wenn der Urin jodärmer wurde, 100 ccm Urin zur Veraschung. Die Gesamtmenge des im Urin ausgeschiedenen Jodes beträgt in unserem Versuche 86,77 pCt. Boruttau giebt in seinem Selbstversuch an, 65 pCt.



ausgeschieden zu haben, genau sind es, wie schon Fischel fand, unter Zugrundelegung der von ihm angegebenen Zahlen 68,1 pCt. Die von B. für die Jodglidine gefundenen Ausscheidungszahlen sind in ihrer Grösse sehr different, so fand er bei einem Versuche, in welchem 6 Tage lang je 3 Jodglidinetabletten gegeben wurden, sogar 95 pCt. des dargereichten Jodes allein im Urin wieder. Mit den Fäces wurde in unserem Versuche noch 3,15 pCt. ausgeschieden, eine Zahl, welche die beim JK und Jodival gefundenen um etwas überragt, praktisch dagegen kaum ins Gewicht fällt und die Resorption wohl noch als eine gute bezeichnen lässt.

Ein Blick auf die stündlichen Ausscheidungswerthe des Versuches VI lehrt, dass die grösste procentuale Ausscheidung, wie wir es vom JK her gewohnt sind, in die 2. Stunde fällt, wobei allerdings die in den nächsten 2 Stunden ausgeschiedenen Mengen einen diesen procentualen Hauptmengen etwa gleichkommenden Werth zeigen. Die dann einsetzende geringere Ausfuhr lässt, wie die procentualen Zahlen lehren, im Gegensatz zum JK einen bis zum Abend andauernden ziemlich gleichmässigen Verlauf erkennen. Der schon mehrfach erwähnte analoge Versuch von B. ist in dieser Beziehung aus dem Grunde zum Vergleich nicht verwerthbar, weil dieser Untersucher im Verlauf des 1. Tages nur 3 Urinportionen in sehr ungleichen Abständen sammelte. Die Behauptung des genannten Autors, das Maximum der Ausscheidung nach einmaliger Darreichung von Jodglidine falle in die zweiten 12 Stunden, ist durch die von ihm veröffentlichten Zahlen nicht bewiesen; thatsächlich konnten wir auch nachweisen, dass, ganz ähnlich wie beim JK, im Verlaufe der ersten 12 Stunden die Hauptmenge, nämlich 78,5 pCt. des überhaupt ausgeschiedenen Jodes durch die Nieren den Körper verlassen hat. In der dem Aufnahmetage folgenden Nacht werden noch 13,44 pCt. ausgeschieden, und die weitere Ausscheidung ist nur noch minimal (cf. Versuch VI).

Zur Untersuchung der Frage, wie sich bei mehrmaliger über einen Tag vertheilter Joglidinezufuhr die Jodauscheidung verhalten würde, wollen wir den nebenstehenden Versuch VII betrachten.

Die Ausscheidung beginnt auch in diesem Falle schon in der ersten Stunde mit 2,49 pCt. Die weiteren Werthe beziehen sich, wie aus dem Protokoll ersichtlich, in diesem Versuche immer auf die 2stündig gesammelten Urinmengen. Die hier registrirten Zahlen lassen, ähnlich wie beim ersten Joglidineversuch, eine ziemliche Gleichmässigkeit der Jodausscheidung erkennen, eine Continuirlichkeit, welche sich auch über die zweiten 12 Stunden weiter erstreckt. Bemerkenswerth ist, dass bei dieser Versuchsanordnung die im Laufe der Nacht ausgeschiedene Jodmenge die in den ersten 12 Stunden nachzuweisende um ein geringes sogar übersteigt, eine Thatsache, die wir in Gegensatz zu dem Verhalten des JK beim Jodival schon fanden und die als ein bemerkenswerther Unterschied dieser Jodverbindungen gegenüber dem reinen Jodalkali aufgefasst werden muss, indem sie den Körper vor einer temporär allzugrossen Ueberschwemmung mit Jodsalzen schützt und den grössten Theil der Jodismusgefahr verringert. Dass überhaupt Jodismuserscheinungen bei Jodglidine, wie von klinischer Seite auch mit Bezug auf andere Jodpräparate gerühmt wird, seltener als bei Verabfolgung von JK auf-



Versuch VII. (Protocoll No. XVII.)

E. H., 28 Jahre, nimmt Morgens 7 Uhr, Mittags 1 Uhr, Abends 7 Uhr, je 2 Tabletten Jodglidine = 0,3 g Jod.

Datum	Zeit	Urinmenge ccm	Jodgehalt in g	Jodgehalt in Procent der Gesammtausscheidung
15. 11. 09	7—8	90	0,00605	2,49
15. 11. 09	8—10	220	0,00883	3,64
15. 11. 09	10—12	295	0,01851	7,64
15. 11. 09	12—2	110	0,01356	5,59
15. 11. 09	2—4	280	0,01595	6,17
15. 11. 09	4—6	185	0,01629	6,72
15. 11. 09	6—8	240	0,01862	7,68
15. 11. 09	7—8	—	0,09781	39,93
15./16. 11.	8—4	650	0,05967	24,6
15./16. 11.	4—8	380	0.03871	15,9
15./16. 11.	8—8	—	0,09838	40.64
16. 11.	8—12	450	0,01505	6,29
16. 11.	12—4	470	0,01262	5,21
16. 11.	4—8	500	0,00727	2,99
—	8—8	—	0,03494	14,49
16./17. 11.	8—8	980	0,00998	4,12
17. 11.	8—8	1180	0.00201	0.83
—	—	—	0,24312	—

Im Urin sind enthalten 0,24312 g = 81,04 pCt., in den Fäces (101 g Trockengewicht) befanden sich 0,01436 g = 4,79 pCt. des aufgenommenen Jodes.

tritt, hat seinen einfachen Grund darin, dass diese viel weniger Jod, so z. B. dass Jodglidine 10 pCt. gegenüber 76,5 pCt. beim JK enthält. Die Ausscheidungsdauer gleicht der des JK, sie betrug mit 48 Stunden die kürzeste Zeit von unseren Ausscheidungsversuchen überhaupt. Auch Boruttau fand am 3. Tage den Urin stets jodfrei.

Unter den organischen Jodverbindungen, welche therapeutische Verwendung finden, kommen wir nunmehr zu einer Gruppe, die z. Zt. wohl das grösste Interesse beansprucht, nämlich zu den **Jodfettverbindungen.** Von diesen haben besonders das **Jodipin** und das **Sajodin** Bedeutung erlangt. Winternitz war es, der das Jodadditionsvermögen der Fettsäuren in pharmokologischer Beziehung verwerthete, umfassende physiologische Studien über das Verhalten der Jodfettverbindungen im menschlichen und thierischen Organismus anstellte und eine bestimmte Jodfettverbindung, das von Merck hergestellte Jodipin, dem Arzneischatz überlieferte. Das Jodipin kommt in den Handel als ein 10 und 25 proc. Oel, vorwiegend zur subcutanen Verwendung, sowie in Form von Tabletten, von denen jede 0,05 g Jod enthält. Wir haben, da es sich bei uns um vergleichende Untersuchungen mit anderen in Form von Tabletten zur Verwendung kommenden Jodverbindungen handelte, nur letztere zu unseren Untersuchungen verwandt. Mit den Ausscheidungsverhältnissen des Jodipins haben sich bereits Feibes und Singer eingehender befasst. Die Untersuchungen des erstgenannten Autors kommen, da es sich nur



um subcutan einverleibtes Jodipin handelt, für unsere Untersuchungen nicht in Betracht; aber auch die Versuche Singer's können wir nicht ohne weiteres zum Vergleiche heranziehen, da er einmal das Jodipin als Jodöl, nicht in Tablettenform verwandte, sodann sich auch zum Nachweise des Jods im Urin einer von ihm selbst angegebenen Bestimmungsmethode diente, bei welcher nur ein Ausschütteln, nicht die jetzt wohl allgemein als nothwendig erachtete Veraschung des Urines vorgenommen wurde.

Was zunächst den Einfluss der Pepsin- und Trypsinverdauung auf das Jodipin anbetrifft, so fand ich übereinstimmend mit Winternitz, dass eine irgendwie nennenswerthe Abspaltung von Jod durch diese Fermente nicht stattfindet. Ich will deshalb von einer Wiedergabe der Protokolle absehen und nur erwähnen, dass in einem Falle nach 24 stündiger Einwirkung normalen menschlichen Magensaftes auf eine Jodipintablette 0,00088 g Jod d. h. 1,74 pCt. durch Ausschütteln nachgewiesen werden konnten. Auch Pankreassaft bedingt keine stärkere Abspaltung des Jodes, vielmehr ist anzunehmen, dass das Jodipin im Wesentlichen als solches nur Resorption kommt, wie es denn auch im Blute circulirend von Winternitz nachgewiesen wurde. Bei Bestimmung des Jodgehaltes der Tabletten fanden wir mit 0,0489 und 0,0497 g Werthe, welche nahe bei dem mit 0,05 g angegebenen Normalwerthe liegen.

Ueber die Ausscheidungsverhältnisse nach einmaliger Verabfolgung orientirt der folgende Versuch.

Versuch VIII. (Protocoll No. XIV.)
C. B., 19 Jahre, erhält 7 Uhr Morgens 2 Tabletten Jodipin = 0,1 g Jod.

Datum	Zeit	Urinmenge ccm	Jodgehalt in g	Jodgehalt in Procent der Gesammtausscheidung
3. 6. 09	7—8	65	—	—
3. 6. 09	8—9	140	0,00062	1,15
3. 6. 09	9—10	95	0,00084	1,57
3. 6. 09	10—11	68	0,00119	2,22
3. 6. 09	11—12	78	0,00155	2,90
3. 6. 09	12—1	40	0,00161	3,00
3. 6. 09	1—2	70	0,00252	4,71
3. 6. 09	2—3	84	0,00295	5,51
3. 6. 09	3—4	75	0,00203	3,79
3. 6. 09	4—5	78	0,00221	4,13
3. 6. 09	5—6	85	0,00237	4,43
3. 6. 09	6—7	95	0,00207	3,87
3. 6. 09	7—8	105	0,00243	4,54
3. 6. 09	7—8	—	0,02239	41,82
3./4. 6. 09	8—8	950	0,01755	32,8
4. 6. 09	8—8	1070	0,00830	15,5
4./5. 6. 09	8—8	670	0,00243	4,54
5. 6. 09	8—8	870	0,00186	3,66
5./6. 6. 09	8—8	440	0,00096	1,79
—	—	—	0,05349	—

Der Urin enthält 0,05349 g = 53,49 pCt.; in den Fäces (Trockengewicht 102,5 g) sind enthalten 0,00656 g = 6,56 pCt. des zugeführten Jodes.



Was den Beginn der Jodausscheidung anbetrifft, so sehen wir in diesem Versuche, dass im Gegensatz zu allen früheren hier erst in der 2. Stunde nach Aufnahme des Jodipins Jod im Urin nachweisbar ist. Auch bei mehreren anderen, von uns angestellten Jodipinversuchen konnten wir etwa erst nach 70 Minuten Jod durch Veraschung des Urines nachweisen. Winternitz berichtet, dass nach Einnahme von Jodipinöl per os schon nach wenigen Minuten Jodreaction im Urin auftrete; bei Verabfolgung von Tabletten ist uns dieser Nachweis nicht gelungen. Der Grund für die spätere Ausscheidung des Jodes dürfte in diesen Fällen daran liegen, dass in den Tabletten das Jodipin von einem aus Zucker, Quellmitteln etc. bestehenden Mantel umgeben ist und es natürlich einer gewissen Zeit bedarf, bis das Jodipin hiervon befreit sich in einem resorptionsfähigen Zustande befindet.

In Bezug auf die Gesammtdauer der Ausscheidung fällt auf, dass hier noch nach 72 Stunden nachweisbare Jodmengen sich vorfinden, eine Zeitdauer der Ausscheidung wie wir sie bei den übrigen bisher untersuchten Jodverbindungen nach einmaliger Verabfolgung in keinem Falle gefunden haben. Ueberraschend ist weiterhin die verhältnissmässig geringe Procentzahl des ausgeschiedenen Jodes mit 53,49 pCt. der eingeführten Menge, die, auch wenn wir das mit 6,56 pCt. in den Fäces ausgeschiedene Jod hinzurechnen, nur 60,05 pCt. des Gesammtjodes ausmacht. Es ist dies eine Thatsache, welche uns bei einer weiterhin noch zu besprechenden Jodfettverbindung in noch stärkerem Maasse auffallen wird und für die wir nur eine stärkere Retention des Jodes im Organismus verantwortlich machen können, eine Eigenschaft der Jodfettverbindungen, die sie vor allen anderen Jodverbindunden in besonderer Weise auszuzeichnen scheint. Wie die Untersuchungen von Winternitz uns gelehrt haben, wird ein bemerkenswerther Theil des Jodipins auch bei stomachaler Zufuhr im Thierkörper als Organfett im Knochenmark, Unterhautzellgewebe, Leber- und Herzmuskel deponirt, und von hier aus allmählich das Jod durch Oxydation abgespalten.

Auffallend ist weiterhin in diesem Versuche im Vergleich zu den früheren der relativ hohe Jodverlust durch den Koth, eine Thatsache, die wir im Uebrigen auch bei den anderen Jodfettversuchen, von denen einige noch wiederzugeben sind, bestätigt fanden. Da nach Winternitz auch bei grösseren Jodipingaben nur geringe Mengen, bis zu höchstens 4 pCt. mit dem Koth verloren gehen, und auch andere Autoren über grössere Verluste in den Fäces bei Verabreichung von Jodfettverbindungen nichts berichten, muss ich etwas näher auf die Art der Jodbestimmung eingehen. Es soll dieses bei Besprechung des Versuches IX geschehen, wo ich Untersuchungen darüber anstellte, wieviel von dem in den Fäces ausgeschiedenen Jod als Jodfettverbindung, wieviel in Form von Jodsalzen ausgeschieden wurde.

Auch hinsichtlich der in den einzelnen Zeitabschnitten zur Ausscheidung gekommenen Jodmengen bietet der Versuch VIII bemerkenswerthe Unterschiede gegenüber den bisher behandelten. Während wir sonst regelmässig nach einmaliger Verabreichung der Präparate die Haupt-



menge des Jodes während der ersten 12 Stunden den Körper wieder verlassen sahen, finden wir hier nur 41,82 pCt. der Ausscheidung während dieser Zeit, eine Zahl, welcher die im Laufe der Nacht ausgeschiedene Menge mit 32,8 pCt. nicht sehr viel nachsteht, wenigstens im Vergleich zum JK, wo wir als entsprechende Zahlen 73,28 pCt. und 12,5 pCt. fanden; auch innerhalb der 24. bis 36. Stunde wird mit 14,5 pCt. noch ein beträchtlicher Theil ausgeschieden. Wie die in dem Protokolle niedergelegten Zahlen lehren, ist die stündliche Ausscheidung nach langsamem Anstiege in den ersten Stunden von etwa der 6. Stunde an als eine recht gleichmässige zu betrachten.

Versuch IX. (Protocoll No. XV.)

J. D., 32 Jahre. Patient nimmt 7 Uhr Vorm., 1 Uhr Mittags und 7 Uhr Abends je 2 Tabletten Jodipin 0,3 g Jod.

Datum	Zeit	Urinmenge ccm	Jodgehalt in g	Procent der Gesammtausscheidung
8. 6. 09	7—8	105	—	—
8. 6. 09	8—10	240	0,00048	0,27
8. 6. 09	10—12	275	0,00150	0,75
8. 6. 09	12—2	325	0,00154	1,077
8. 6. 09	2—4	430	0,00211	1,05
8. 6. 09	4—6	476	0,00880	4,39
8. 6. 09	6—8	115	0,01226	6,12
8. 6. 09	7—8	—	0,02669	13,35
8./9. 6. 09	8—8	580	0,06541	31,2
9. 6 09	8—8	1140	0,07486	37,3
9./10. 6. 09	8—8	420	0,01767	8,82
10. 6. 09	8—8	820	0,00536	2,67
10./11. 6. 09	8—8	250	0,00826	4,13
11. 6. 09	8—8	660	0,00086	0,43
11./12. 6. 09	8—8	370	0,00048	0,24
12. 6. 09	8—8	620	0,00029	0,15
12./13. 6. 09	8—8	630	0.00024	0,12
—	—	—	0,20012	—

In den Fäces (Trockengewicht 98,5 g) waren enthalten 0,02670 g = 8,9, im Urin 0,20012 g = 66,71 pCt. des aufgenommenen Jodes.

Auch in diesem Falle ist der Urin in der ersten Stunde jodfrei, ja auch in der 2. und 3. Stunde werden nur sehr geringe Mengen zur Ausscheidung gebracht. Der langsamere Anstieg und die dann einsetzende langdauernde continuirliche Ausscheidung, welche uns schon bei einmaliger Darreichung von Jodipin auffiel, kommt bei dieser Form der Versuchsanordnung in besonderer Weise zur Geltung. Entsprechend der etwas später einsetzenden Ausscheidung bleibt die innerhalb der ersten 12 Stunden im Urin nachweisbaren Jodmenge wesentlich hinter der im Laufe der folgenden Nacht ausgeschiedenen zurück; bemerkenswerth ist dann aber, dass während der nächsten 24 Stunden, also während der dem Aufnahmetage folgenden Nacht und dem nächsten Tage fast gleich grosse Mengen von Jod den Körper verlassen. Es ist somit wohl anzunehmen, dass das nach 12 Stunden zum grössten Theil resor-

birte Jodipin im Organismus selbst abgebaut wird und gleichmässig sein Jod abgiebt. Auch noch nach 36 Stunden ist die Ausscheidung innerhalb der nächsten 12 Stunden eine nicht unbeträchtliche, um dann allmählich abzuklingen und nach 96 Stunden gänzlich aufzuhören.

Diesen offensichtlichen Vorzügen, längere Gesammtdauer der Ausscheidung, sowie grössere Gleichmässigkeit derselben, steht nun, wenigstens nach unseren Ergebnissen, insofern ein gewisser Nachtheil gegenüber, als die Resorption des Jodipins eine nicht so gute ist, wie wir es vom JK und auch den übrigen bisher untersuchten Jodverbindungen her gewohnt sind. Wenn ja auch 6,56 pCt., wie im ersten und 8,9 pCt., wie in Versuch IX, keine so grossen Jodverluste bedeuten, als dass dadurch die praktische Verwendung dieses Präparates irgendwie in Frage gestellt sein könnte, so sind sie doch beachtenswerth. Im Uebrigen möchte ich nochmals erwähnen, dass wir Jodipintabletten, nicht wie Winternitz u. A. das flüssige Jodipin verwandten.

Hinsichtlich der Technik der Jodbestimmung in den Fäces ist zu bemerken, dass wir bei Versuch IX den Koth der nächsten 3 Tage nach Verabreichung des Jodipins quantitativ unter peinlichster Vermeidung von Urinbeimengungen auffingen.

Die Versuchsperson hatte eine normal geformte täglich einmalige Entleerung, hatte nicht an Diarrhöen oder grob erkennbaren Störungen der Fettresorption gelitten. Auch bei den übrigen Versuchspersonen handelte es sich durchweg um darmgesunde Individuen. Das Trockengewicht des auf dem Wasserbade und später im Trockenschranke bei 100° bis zur Gewichtsconstanz getrockneten Kothes betrug 98,5 g. 3 g der Trockensubstanz wurden mit 4 g Natronhydroxyd unter Zusatz von 10 ccm Wasser mehrere Stunden über kleiner Flamme verascht, die Asche nach Zusatz von 2 g zerstossenem Salpeter ebenfalls über ganz kleiner Flamme unter sorgfältiger Vermeidung jeglichen Glühens weiss gebrannt. Das Filtrat der Schmelze wurde nach der Methode von Rabourdin-Anten auf ihren Jodgehalt untersucht und ergab 0,0081 g Jod; in den Gesammtfäces fand sich demnach 0,0267 g = 8,9 pCt. des aufgenommenen Jodes wieder. Um zu bestimmen, wieviel von dem ausgeschiedenen Jod als Jodipin resp. ätherlösliche Jodfettverbindung und wieviel andererseits als schon abgespaltenes freies Jod resp. Jodkali sich in den Fäces befand, extrahirte ich 10 g des getrockneten Kothes mit wasserfreiem Aether mehrere Stunden im Soxleth'schen Extractionsapparat und erhielt 1,890 g einer harzigen bräunlichen Masse als Extract. Diese wurde nochmals in Aether aufgelöst und im Schütteltrichter gründlich mit destillirtem Wasser ausgeschüttelt; in letzterem waren Jodspuren nicht nachweisbar. Nach Verdunsten des Aethers wurde der Rückstand in der üblichen Weise verascht und colorimetrisch auf seinen Jodgehalt geprüft, welcher 0,00258 g betrug. **Als ätherlösliche Jodverbindungen, also als Jodipin waren insgesammt 0,02535 = 94,9 pCt. des überhaupt mit den Fäces ausgeschiedenen Jodes erschienen; der Rest dürfte abgespaltenes Jod resp. Jodalkali sein. Es ist demnach anzunehmen, dass innerhalb des Darmtractus eine wesentliche Abspaltung von Jod nicht stattfindet, sondern das Jodipin als solches vom Darme aus resorbirt wird.**

Eine weitere Jodfettverbindung, die dem Jodipin seiner chemischen Constitution nach nahesteht, ist das Calciumsalz der Monojodbehensäure, welche aus der Erucasäure des Rüböls durch Anlagerung von Jodwasserstoff entsteht. Diese Verbindung wurde von Mering und Fischer in die Therapie eingeführt und unter dem Namen **Sajodin** in den Handel



gebracht. Die therapeutisch üblichste Art der Verwendung ist die in Tablettenform; jede Tablette enthält 0,5 g Sajodin, ausserdem Magnesia carb., Zucker und etwas Quellmittel, also völlig indifferente Stoffe. Der chemischen Formel $(C_{22}H_{42}O_2J)Ca_2$ gemäss müsste der Jodgehalt 26 pCt. betragen, thatsächlich ist er etwas geringer, da das Sajodin des Handels nicht als absolut chemisch reines monojodbehensaures Calcium hergestellt werden kann. Wir fanden den Jodgehalt von 2 veraschten Tabletten zu 0,5 g Sajodin mit 0,1198 resp. 0,1204 Jod und haben daraufhin einen Jodgehalt von 24 pCt. unseren Untersuchungen zu Grunde gelegt.

Um uns über die Art der Resorption des Sajodins zu orientiren, unterwarfen wir die Tabletten in zerstossenem Zustande der Pepsin- und Trypsinverdauung. Eine nachweisbare Jodabspaltung konnten wir hierbei nach 24 stündigem Stehen im Brutschranke in Uebereinstimmung mit Abderhalden und Kautsch nicht constatiren; nach letzteren rufen auch Pankreas- und Darmsaft keine erkennbare Jodabspaltung hervor.

Ueber die quantitativen Ausscheidungsverhältnisse des Jodes nach Sajodingebrauch fand ich Angaben bei Fischel, dessen Veröffentlichung erschien, als diese Untersuchungen im Gange waren. In einem seiner Versuche, welche er mit Sajodin in Pulverform anstellte, verfolgte er 12 Stunden lang die stündliche Ausscheidung, in einem zweiten Versuche 4 Tage lang die 24stündigen Mengen; wir können daher seine Ergebnisse zum Vergleich mit den unsrigen heranziehen. (Versuch X.)

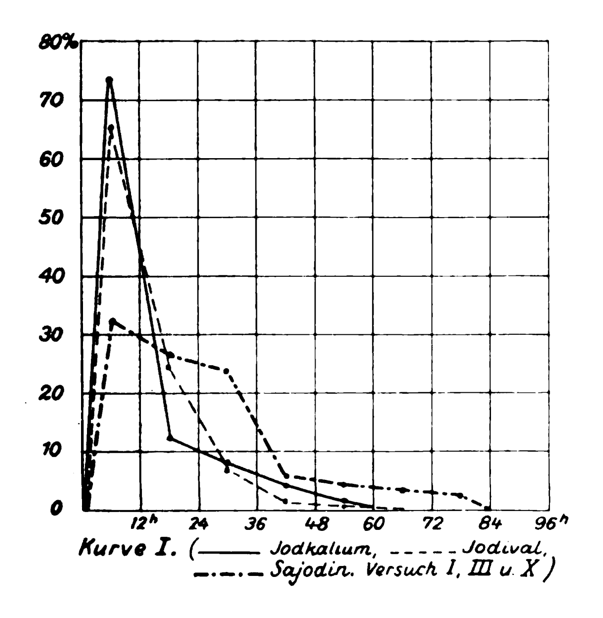
Während der ersten Stunde findet keine nachweisbare Jodausscheidung statt; auch Fischel fand während dieser Zeit den Urin nach Veraschung jodfrei. Auch während der nächsten Stunden ist die Ausscheidung noch minimal, steigt dann an und erreicht in der 5. Ausscheidungsstunde einen gewissen Höhepunkt; darauf sinkt die Ausscheidung wieder, um in der 10. bis 11. Stunde das Maximum der stündlichen Ausscheidung überhaupt mit 4,83 und 4,03 pCt. zu erreichen. Eine sehr ähnliche Form der Ausscheidung findet sich auch bei dem analogen Versuch von Fischel. Ein Einfluss der Nahrungsaufnahme, welcher ja nach Witt bei Jodkali-Darreichung auf die Ausscheidung sich geltend machen soll, lässt sich hier nicht nachweisen. Jedenfalls tritt, was sehr bemerkenswerth erscheint, im Gegensatz zum JK, das schon nach 2 bis 3 Stunden seine stündliche Maximalausscheidung zeigt, hier dieselbe erst nach 10—11 Stunden auf. Die Gesammtausscheidung des Jods innerhalb der ersten 12 Stunden beträgt nur 32,38 pCt., wobei noch zu berücksichtigen ist, dass der Schwerpunkt der Ausscheidung erst in den Spätnachmittag fällt. Die Ausscheidung während der Nacht kommt dann mit 26,8 pCt. der ersten Ausscheidungsperiode fast gleich, und auch in der 34.—36. Stunde ist die erhaltene Zahl mit 24,78 pCt. fast dieselbe. Wir sehen also auch hier, ähnlich wie beim Jodipin, dass nach einmaliger Verabreichung von 2 Sajodintabletten mit einem Gehalt von 0,24 g Jod 36 Stunden lang ein fast gleichmässiger Abbau des Jodes stattfindet, wobei nur innerhalb der ersten 12 Stunden gewisse scheinbar gleichmässige Schwankungen der Ausfuhr stattfinden. Erst nach 84 Stunden ist hier bei einmaliger Verabreichung der mit 0,24 g als gering zu bezeichnenden Joddosis die nachweisbare Ausscheidung beendet. Der Urin wurde, wie auch

Versuch X. (Protokoll No. XIII.)

E. T., 23 Jahre. Versuchsperson erhält 7 Uhr Morgens nüchtern zwei Tabletten = 1,0 g Sajodin = 0,24 g Jod.

Datum	Zeit	Urinmenge ccm	Jodgehalt in g	Jodgehalt in Procent der Gesammtausscheidung
1. 6. 09	7—8	94	—	—
1. 6. 09	8—9	40	0,00043	0,51
1. 6. 09	9—10	75	0,00123	1,46
1. 6. 09	10—11	90	0,00253	3,0
1. 6. 09	11—12	52	0,00276	3,28
1. 6. 09	12—1	60	0,00106	1,25
1. 6. 09	1—2	95	0,00184	2,18
1. 6. 09	2—3	50	0,00104	1,23
1. 6. 09	3—4	45	0,00278	3,3
1. 6. 09	4—5	70	0,00407	4,83
1. 6. 09	5—6	50	0,00340	4,03
1. 6. 09	6—7	84	0,00303	3,6
1. 6. 09	7—8	65	0,00313	3,71
1. 6. 09	7—8	—	0,02730	32,38
1./2. 6. 09	8—4	610	0,01510	17,7
1./2. 6. 09	4—8	320	0,00767	9,1
1./2. 6. 09	8—8	—	0,02277	26,8
2. 6. 09	8—12	360	0,01020	12,1
2. 6. 09	12—4	290	0,00614	7,29
2. 6. 09	4—8	430	0,00454	5,39
2. 6. 09	8—8	—	0,02088	24,78
2./3. 6. 09	8—8	810	0,00498	5,91
3. 6.	8—8	1050	0,00380	4,51
3./4. 6.	8—8	640	0,00261	3,08
4. 6.	8—8	950	0,00190	2,25
—	—	—	0,0824	—

Im Urin sind ausgeschieden 0,0824 g = 35,08 pCt., in den Fäces (102 g Trockengewicht) 0,01728 g = 7,2 pCt. des aufgenommenen Jodes.



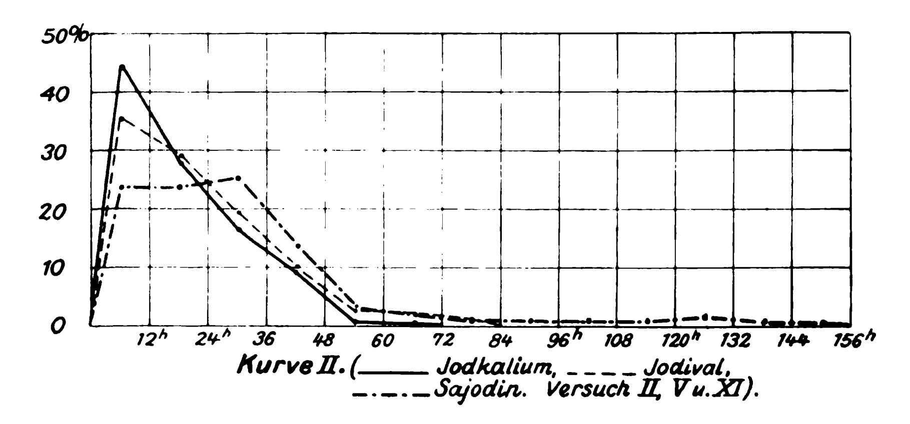
Kurve I. (—— Jodkalium, ----- Jodival, —·—·— Sajodin. Versuch I, III u. X)

bei allen anderen Versuchen, noch 2 weitere Tage untersucht, erwies sich aber als jodfrei.

Hinsichtlich der insgesamt ausgeschiedenen Menge fällt die sehr niedrige Zahl von 35,08 pCt auf; rechnen wir noch den Kothverlust mit 7,2 pCt. hinzu, so ergiebt sich, dass 57,72 pCt. in den Excrementen nicht zur Ausscheidung gelangt sind. Auch Fischel fiel dieses auf, er fand nach einmaliger Verabreichung von 1 g Sajodin nur 30,02 pCt. des eingegebenen Jodes im Urin wieder; eine Untersuchung der Fäces auf ihren Jodgehalt hat er unterlassen.

Betrachten wir nunmehr den Verlauf der Ausscheidung bei der über einen Tag vertheilten 3maligen Darreichung. (Versuch XI.)

Die nach dem vorigen Versuche zu erwartende Gleichmässigkeit der Ausscheidung findet sich hier noch deutlicher ausgesprochen. Die während der 3 ersten 12stündigen Zeitperioden zur Ausscheidung gebrachten Jodmengen sind nahezu einander gleich und auch die in der Nacht vom 2. zum 3. Ausscheidungstage nachweisbare Menge kommt den ersten in etwa nahe. Wir sehen also hier, wie Curve II graphisch anschaulich erkennen



Kurve II. (—— Jodkalium, - - - - Jodival, —·—·— Sajodin. Versuch II, V u. XI).

lässt, ca. 40 Stunden lang eine procentual in der Zeiteinheit etwa gleichmässige Ausscheidung.

Höchst bemerkenswerth ist weiterhin bei diesem Versuch, dass wir noch nach 15 Tagen quantitativ nachweisbare Jodmengen im Urin constatiren konnten. Auch Basch fand im Pferdeharn nach Verabfolgung von 12 g Sajodin in einer Einzelportion noch am 13. Tage Spuren von Jod. Dieser Umstand sowie die Beobachtung, dass Tage lang eine fast gleichmässige Abspaltung des Jodes stattfindet, lässt dringend die Vermuthung aufkommen, dass beim Sajodin wie auch beim Jodipin und den Jodfettverbindungen überhaupt eine beträchtlichere Depotbildung der betreffenden Verbindung resp. einer anderen organischen Jodverbindung im thierischen Gewebe stattfindet und dass von hier aus continuirlich das Jod abgespalten wird. In der That ist es auch, wie schon erwähnt, Winternitz in Betreff des Jodipins, Basch beim Sajodin gelungen, Tage lang nach Verabreichung dieser Präparate in verschiedenen thierischen Körpergeweben, besonders im Fettgewebe deutliche Jodmengen nachzuweisen. Wie das Jod von diesen Depots aus fortgeschafft wird, d. h. in



Versuch XI. (Protocoll No. IX.)

L. D., 23 Jahre, nimmt morgens früh 7 Uhr, Mittags 1 Uhr und Abends 7 Uhr je 2 Tabletten Sajodin = 0,72 g Jod.

Datum	Zeit	Urinmenge ccm	Jodgehalt in g	Jodgehalt in Procent der Gesammtausscheidung
22. 4. 09	7—8	24	—	—
22. 4. 09	8—10	51	0,00095	0,26
22. 4. 09	10—12	105	0,00651	1,84
22. 4. 09	12—2	95	0,01240	3,4
22. 4. 09	2—4	107	0,00731	2,02
22. 4. 09	4—6	180	0,01760	4,83
22. 4. 09	6—8	275	0,04210	11,5
22. 4. 09	8—8	—	0,08687	23,85
22./23. 4.	8—10	207	0,01700	4,67
22./23. 4.	10—8	565	0,07030	19,3
22./23. 4.	8—8	—	0,08730	23,97
23. 4. 09	8—12	250	0,03641	10,0
23. 4. 09	12—4	265	0,03609	9,9
23. 4. 09	4—8	256	0,02161	5,93
23. 4. 09	—	—	0,09411	25,83
23./24. 4.	8—8	808	0,04952	13,6
24.	8—8	525	0,00993	2,72
24./25.	8—8	595	0,00703	1,93
25.	8—8	750	0,00496	1,36
25./26.	8—8	540	0,00337	0,92
26.	8—8	970	0,00197	0,54
26./27.	8—8	370	0,00284	0,78
27.	8—8	630	0,00497	1,36
27./28.	8—8	569	0,00156	0,43
28.	8—8	800	0,00141	0,39
28./29.	8—8	340	—	—
29.	8—8	550	0,00123	0,34
29./30.	8—8	390	0,00129	0,35
30.	8—8	840	—	—
30. 4./1. 5.	8—8	550	—	—
1. 5. 09	8—8	690	0,00101	0,28
1./2.	8—8	550	0,00092	0,25
3./5.	8—8	650	—	—
3./4.	8—8	570	—	—
4./5.	8—8	760	0,00065	0,18
4./5. 09	8—8	550	—	—
5.	8—8	720	—	—
5./6.	8—8	490	—	—
6.	8—8	580	0,00061	0,17
6./7.	8—8	920	0,00037	0,1
7.	8—8	670	0,00093	0,25
7./8.	8—8	820	0,00046	0,13
8.	8—8	730	0,00094	0,26
—	—	—	0,36425	—

Zur Ausscheidung gelangt sind im Urin 0,36425 g = 50,59 pCt., in den Fäces (111 g Trockengewicht) 0,06882 g = 9,56 pCt. der aufgenommenen Jodmenge.

welcher Form es im Blute circulirt, darüber sind wir bisher nicht genügend orientirt. Dialysirversuche des Blutes könnten uns darüber Klarheit verschaffen, ob dieser Transport in Form von Sajodin selbst resp. einer



Jodfettsäure oder von freiem Jod resp. Jodalkali stattfindet. Von Bedeutung wären diese Versuche auch für die Beantwortung der Frage, wie die therapeutische Wirkung dieses Präparates zu denken ist; ob die Wirkung aller Jodverbindungen als reine Ionenwirkung aufzufassen ist, also, wie Erlenmeyer und Stein annehmen, nur das abgespaltene Jodalkali therapeutisch wirksam sei, oder ob, wie Winternitz aus gewissen klinischen Erfahrungen schliesst, den Jodfettverbindungen als solchen der gleiche Effect zukommt.

Im Sinne einer grösseren Retention von Jod im menschlichen Organismus spricht auch in dem letzteren Versuche die Ausscheidung von nur 50,59 pCt. im Urin, wozu noch 9,56 pCt. als mit den Fäces ausgeschieden hinzuzurechnen sind. In einem weiteren Versuche an einem anderen Individuum erhielten wir im Urin eine Ausscheidung von 48,5 pCt. Die Fäces wurden in diesem Falle nicht analysirt. Ich will auf die Wiedergabe des zugehörigen Protokolles verzichten, da der in der gleichen Weise angestellte Versuch ganz ähnliche Zahlen, wie bei Versuch IX erhalten, ergab. Bei Fischel finden wir nach Verabreichung von 3 mal 1 g Sajodin während der 6 Tage dauernden Ausscheidungszeit im Urin nur 43,97 pCt. des aufgenommenen Jodes nachgewiesen.

Bei Zufuhr von 3 g Sajodin sehen wir 0,0688 g = 9.56 pCt. in den Fäces wieder ausgeschieden, eine Procentzahl, die der bei den Jodipinversuchen gefundenen etwa entspricht. Dass die Jodfettverbindungen im Allgemeinen schlechter resorbirt werden, als die anderen organischen Jodpräparate, liegt wohl an ihrer Natur als Fette überhaupt, welche ja bekanntlich von allen Nahrungsmitteln den grössten Schwankungen der Resorption ausgesetzt sind. Der die nächsten 4 Tage nach der Sajodinaufnahme gesammelte Koth hatte als Trockenpulver ein Gewicht von 111 g. 3 g desselben wurden in der bekannten Weise verascht und zeigten einen Jodgehalt von 0,00186 g. Setzten wir 10 g des Trockenkothes der Aetherextraction aus, so musste etwaige Monojodbehensäure als leicht ätherlösliche Substanz extrahirt werden, während ungespaltenes Sajodin wie auch etwa abgespaltenes Jodkalium als ätherunlöslich bei Verwendung wasserfreien Aethers zurückblieben. Der durch Extraction im Soxleth'schen Apparat gewonnene Extract wurde im Schütteltrichter gründlich mit destillirtem Wasser ausgeschüttelt, letzteres von der ätherischen Lösung wieder abgetrennt und auf seinen Jodgehalt geprüft. Diese Probe fiel negativ aus und bewies, dass JK in den Extract nicht mit übergegangen war. Der ätherische Rückstand wurde wieder eingedampt und in der üblichen Weise auf seinen Jodgehalt geprüft, welcher sich auf 0,00502 g belief. Auf den Gesammtkoth bezogen waren in demselben demnach enthalten Jod überhaupt 0,06882 g, davon als ätherlösliche Jodfettverbindungen 0,05572 g; die Differenz ist geringfügig, sie beträgt 0,01310 = 1,82 pCt. des aufgenommenen Jodes. Sie dürfte aus völlig unresorbirtem unzersetzten Sajodin, bezw. aus Jodalkali bestehen, welches entweder durch völligen Abbau des Sajodins frei geworden ist, resp. durch Gallenblase oder Darmdrüsen in die Fäces ausgeschieden wurde. Von dem ätherextrahirten Koth veraschten wir 5 g; schwache Jodreaction trat auf, quantitativ war der Jodgehalt nicht bestimmbar.



Man kann also sagen, dass während der Passage des Sajodins durch den Darm eine nennenswerthe Bildung freien Jodes nicht stattfindet, dagegen tritt durch Abspaltung von Calcium Auftreten ätherlöslicher Monojodbehensäure ein. Ob überhaupt ein grösserer Theil des Sajodin im Darme zu Monojodbehensäure abgespalten wird und erst dann zur Resorption gelangt, ist eine Frage, welche noch zu beantworten wäre.

Ergebnisse.

Auf Grund unserer Beobachtungen und Untersuchungen können wir nunmehr zusammenfassend sagen:

Das Jodkalium wird im Dünndarm schnell und fast vollständig resorbirt; die Ausscheidung durch den Urin beträgt durchschnittlich ca. 80 pCt. der aufgenommenen Menge. Sie beginnt einige Minuten nach der Aufnahme und ist bei einmaliger Verabreichung kleinerer Mengen im Maximum nach 60 Stunden beendet. Die Hauptausscheidung findet in den ersten Stunden nach der Aufnahme statt, innerhalb der ersten 12 Stunden ist etwa 75 pCt. des überhaupt ausgeschiedenen Jodes im Urin nachweisbar. In den Fäces ist Jodkalium nur in Spuren nachweisbar. Nach mehrmaliger Verabreichung kleinerer Mengen scheint die relative Ausscheidungsgrösse zu steigen.

Beim α-Monojodisovalerianylharnstoff oder dem Jodival findet durch die Magen- und Darmverdauung keine wesentliche Jodabspaltung statt. Der Beginn der Ausscheidung des Präparates geht mit der gleichen Schnelligkeit, wie beim JK vor sich. Die Gesammtdauer der Ausscheidung ist etwas grösser. Die Gesammtausscheidungsgrösse beträgt wie beim JK etwa 80 pCt., innerhalb der Zeiteinheit ist die quantitative Ausscheidung gleichmässiger als bei der Verabreichung von Jodalkali. Die längere Dauer der Ausscheidung und die grössere Gleichmässigkeit derselben tritt vor allem bei der 3 mal über einen Tag vertheilten Darreichung deutlicher zu Tage. Der Jodverlust mit den Fäces beträgt ca. 2 pCt.

In der jodirten Pflanzeneiweissverbindung Jodglidine ist das Jod nur zum Theil gebunden, ein sehr grosser Theil desselben als lose angelagert resp. beigemengt aufzufassen. Schon durch Einwirkung des Tageslichtes, in stärkerem Masse durch Magen- und Darmsaft findet eine erhebliche Abspaltung von Jod statt. Abgesehen hiervon zeigt sich hinsichtlich der zeitlichen und quantitativen Ausscheidungsverhältnisse eine ziemliche Aehnlichkeit mit dem Verhalten des Jodivals; nur sind die absoluten Zahlen entsprechend dem 5 mal geringeren Jodgehalt bei Verabfolgung gleicher Mengen beider Präparate entsprechend kleiner. Mit den Fäces werden 3—4 pCt. des aufgenommenen Jodes ausgeschieden.

Die Jodfettsäureverbindungen Jodipin und Sajodin zeigen hinsichtlich ihrer Ausscheidungsverhältnisse weitgehende physiologische Verschiedenheiten gegenüber dem Jodkalium, wie auch gegenüber den vorher besprochenen Jodverbindungen. Der Beginn der Ausscheidung setzt, wenigstens bei Verabreichung der Präparate in Tablettenform, später ein, durchschnittlich nach einer Stunde; die Ausscheidungsdauer ist auffallend lang, so sind beim Sajodin nach Aufnahme von 3 g noch nach 15 Tagen

quantitative Jodmengen im Urin nachweisbar. Die Jodabspaltung ist eine sehr gleichmässige, nach einmaliger Verabreichung kleinerer Mengen (1 g) dieser Präparate findet bis zu 40 Stunden eine fast gleiche Jodausscheidung in der Zeiteinheit statt. Die Menge des im Urin zur Ausscheidung gebrachten Jodes beträgt beim Jodipin ca. 55—70 pCt., beim Sajodin 35—50 pCt. der aufgenommenen Dosis; mit den Fäces gehen bei Verwendung von Tabletten durchschnittlich 7—10 pCt. unausgenutzt, grösstentheils als ätherlösliche Jodfettverbindung verloren. Bei beiden Präparaten, insbesondere beim Sajodin, ist entsprechend der geringen Ausscheidungsmenge eine stärkere Depotbildung von Fettverbindungen im Organismus anzunehmen.

Literatur.

1. Abderhalden und Kautsch, Vergleichende Untersuchungen über die Ausscheidung von Jod bei Verabreichung von Jodkalium und Sajodin. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. IV. 1907.
2. Anten, Ueber den Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschlichen Harn. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. XLVIII. 1902.
3. Basch, Ueber das Verhalten des Sajodins im Organismus. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 55. H. V. 1908.
4. Boruttau, Ueber das Verhalten der Jodglidine im menschlichen und Thierkörper. Deutsche med. Wochenschr. 1907.
5. Desprez, A., Thèse de Lyon. 1884.
6. Doux, Sur l'élimination de l'jodure de potassium dans l'urine. Journ. de Pharm. et Chim. 5. sér. 1906.
7. Erlenmeyer und Stein, Jodwirkung, Jodismus und Arteriosklerose. Therap. Monatshefte. 1909. H. 3.
8. Feibes, Betrachtungen über das Jodipin. Dermatol. Zeitschr. IX. 1902.
9. Feigl, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Arzneimitteln auf die Magensaftsecretion. Biochem. Zeitschr. VIII.
10. Fischel, Die Jodtherapie in ihren Beziehungen zur quantitativen Jodausscheidung. Arch. f. Dermat. u. Syphilis. Bd. XCVII. 1909.
11. Hartmann, Zur Jod- und Sajodintherapie. Inaug.-Dissert. Halle. 1908.
12. Hefter, Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. Ergebn. d. Pysiol. II. Jahrg. I. Abth. 1903. — IV. Jahrg. 1905.
13. Howald, Vorkommen und Nachweis von Jod in den Haaren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXIII. 1897.
14. Loeb, Die Jodvertheilung nach Zufuhr verschiedener Jodverbindungen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. LVI.
15. Loeb-Michaud, Ueber die Vertheilung des Jods bei tuberculösen Thieren. Biochem. Zeitschr. III. 1907.
16. Menne, Ueber die pharm. Eigenschaften des Jodivals. Inaug.-Dissert. 1909. Bonn.
17. von Mehring. Klin. Jahrb. 1899. Bd. VII.
18. Schlayer und Takayasu, Untersuchungen über die Function kranker Nieren. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 98. I. bis II. H.
19. Singer, Untersuchungen über Jodausscheidung nach Gebrauch von Jodkalium und Jodipin. Zeitschr. f. klin. Med. III. 1904.



20. Studeni, Untersuchungen über die physiol. Ausscheidung der Jodpräparate. Inaug.-Dissert. Zürich. 1897.
21. v. d. Velden, Zur Jodvertheilung unter pathologischen Verhältnissen. Biochem. Zeitschr. IX. I. u. II. H. 1908.
22. Derselbe, Weitere Beiträge zur Jodvertheilung. Biochem. Zeitschr. Bd. 21. 1909.
23. Winternitz, H., Ueber die physiol. Grundlagen der Jodipintherapie. Münch. med. Wochenschr. 1903.
24. Derselbe, Ueber Jodfette und ihr Verhalten im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 24. 1898.
25. Derselbe, Ueber Jodipin, Sajodin, Jodalkalien und Jodwirkung. Therap. Monatshefte. 1909. Heft 8.
26. Witt, Ueber den Verlauf der Jodausscheidung beim Menschen. Inaug.-Dissert. 1905. Greifswald.



VII.

Aus der medicinischen Poliklinik zu Tübingen
(Vorstand: Prof. Otfried Müller).

Ueber die specifische Wirkung gashaltiger Bäder auf den Kreislauf.

Von

Dr. **Gotthold Dinkelacker,** Assistent der Poliklinik.

(Hierzu Tafel VI.)

Während man früher im allgemeinen geneigt war, die Wirkung salz- und gashaltiger Bäder aus chemischen Momenten abzuleiten, hat sich in den letzten 10 Jahren das Bestreben geltend gemacht, physikalische Factoren zu ihrer Erklärung heranzuziehen. Als erster wies Romberg (1) schon im Jahre 1899 auf Grund der Arbeiten Hensen's (2) darauf hin, dass sowohl die kühle Temperatur, wie auch namentlich die sensible Reizung seitens der Kolensäurebläschen auf reflectorischem Wege die den Kohlensäurebädern charakteristischen Veränderungen des Blutdruckes und der Herzthätigkeit hervorzubringen vermöchten. Den ganz überwiegenden Antheil, den die absolute Temperatur des Bades an seiner jeweiligen Kreislaufwirkung hat, betonte dann im Jahre 1902 O. Müller (3). Seit dieser Zeit ist ziemlich allgemein anerkannt, dass Kohlensäurebäder um so stärker blutdrucksteigernd wirken, je kühler sie sind; und man hat demgemäss, wenn man von der Kreislaufwirkung solcher Bäder spricht, zu allererst danach zu fragen, welchen Temperaturgrad sie haben. Strasburger (4) hat im Jahre 1905 diese Anschauungen durch ausgedehnte Untersuchungen im wesentlichen bestätigt.

Im Jahre 1904 stellten dann Senator und Frankenhäuser (5) eine Theorie auf, wie man sich die specifische Wirkung gashaltiger Bäder von indifferenter Temperatur physikalisch erklären könne. Sie wiesen in fein durchdachten Ausführungen darauf hin, dass Gase einen tiefer liegenden Indifferenzpunkt haben wie Wasser. Jeder weiss, dass er im Wasser schon bei Temperaturen friert, die ihm in der Luft noch ganz behaglich sind. Der Indifferenzpunkt vom Wasser liegt ungefähr bei 34° C., der für Luft mittleren Feuchtigkeitsgehaltes bei 20—25° C.; für das Kohlensäuregas liegt der Indifferenzpunkt noch tiefer, da dessen Wärmecapacität etwas geringer, sein Wärmeleitungsvermögen beinahe um die Hälfte kleiner ist, als dasjenige der Luft. Bringt man nun einen Menschen in ein Bad, das seine Hautoberfläche theils mit Wasser, theils mit Gas bedeckt, so liegt er, wenn beide Medien gleiche Temperatur haben, in einer Umgebung, die ungleich hohe Indifferenzpunkte hat. Ist die Temperatur des Bades z. B. bei etwa 30° C. gelegen, so wirkt das Wasser, weil unter seinem Indifferenzpunkt temperirt, als Kaltreiz, das



Gas, weil über seinem Indifferenzpunkt temperirt, als Warmreiz auf den Körper ein. Senator und Frankenhäuser schlossen aus dieser Ueberlegung, dass in also temperirten Bädern eine thermische Contrastwirkung auftreten müsse und sie meinten, dass diese thermische Contrastwirkung das specifische Agens der gashaltigen Bäder sei.

So genau das physikalisch durchdacht zu sein scheint, so wird doch schon bei theoretischer Betrachtung ein Bedenken aus der Thatsache erwachsen müssen, dass der thermische Contrast hervorgebracht werden soll durch einen ganz ausserordentlich schlechten Wärmeleiter. Senator und Frankenhäuser gaben in ihrer Arbeit selber an, dass die relative Wärmeleitungsfähigkeit des Kohlensäuregases, bezogen auf Luft, 59 (wobei die Luft = 100 zu setzen ist), diejenige des Wassers dagegen 2822,8 beträgt. Da ja nun der thermische Effect eines auf die Haut gebrachten Fremdkörpers bei mittleren Temperaturen in erster Linie von dessen Wärmeleitungsvermögen abhängig ist, so wird man sich von dem ausserordentlich intensiv wärmeleitenden Wasser eine sehr energische, von der schlecht wärmeleitenden Kohlensäure eine ausserordentlich geringe Temperaturwirkung zu versprechen haben, mit anderen Worten, bei dem zu erwartenden thermischen Contrast im kühlen Kohlensäurebade dürfte die Wirkung des kühlen Wassers in physiologischer Beziehung die ganz überwiegende und entscheidende sein. Fasst man z. B. ein Gewehr, an dem sich Holz- und Eisentheile befinden, bei tiefer Temperatur an, so erhält man von dem gut leitenden Eisen einen intensiven Kaltreiz, von dem schlecht leitenden Holz erfährt man keine oder nur geringe Temperaturempfindung; das Holz wirkt vielmehr ähnlich wie die Kohlensäurebläschen bei den mittleren Temperaturen eher als thermischer Isolator denn als Reizfactor. Es wird sich weiter unten zeigen, dass das Experiment diese einfachen theoretischen Einwände gegen die Senator-Frankenhäuser'sche Theorie vollauf bestätigt.

Gerade über den Einfluss thermischer Reize auf die Blutcirculation sind wir durch die Untersuchungen von O. Müller (6) und seinen Mitarbeitern sehr eingehend unterrichtet. Es stehen uns ausserordentlich feine Methoden zur Verfügung, um auch die leisesten Wirkungen thermischer Factoren festzustellen. Mit dem Plethysmographen kann man am Arm sowohl wie am Bein jederzeit zeigen, dass schon sehr geringfügige Wärmeeinwirkungen, sobald sie nur in einiger Ausdehnung den Körper treffen, Gefässerweiterung in der Körperperipherie zur Folge haben, während ebenso geringfügige Kälteeinwirkungen Gefässcontractionen hervorrufen.

Legt man einen gesunden Menschen in ein Vollbad von indifferenter Temperatur und schliesst seinen Arm oder sein Bein in ein Plethysmographengefäss ein, das durch die Wannenwand hindurch seine Volumcurve an einem nebenstehenden Kymographion aufzeichnet, so verläuft diese Curve horizontal, so lange das Bad genau bei der für die betreffende Versuchsperson indifferenten Temperatur bleibt. Es muss dabei besonders hervorgehoben werden, dass diese Indifferenztemperatur nicht für jeden Menschen schematisch ganz genau die gleiche ist, vielmehr muss man sie jeweilig erst feststellen. Nur wenn die Plethysmographencurven



dauernd horizontal verlaufen und die Blutdruckwerthe sich demgemäss in keiner Weise ändern, ist das Bad für die betreffende Versuchsperson wirklich indifferent; auf diesen Punkt ist bisher viel zu wenig geachtet worden. Man hat sich nicht bemüht, den Indifferenzpunkt der einzelnen Versuchsperson zu suchen, sondern man hat ihn ihr meist aprioristisch zugewiesen, indem man von vornherein sagte: der Indifferenzpunkt liegt bei 34 oder 34,5 oder 35° C. Dieses dictatorische Vorgehen erweist sich bei genauerer Untersuchung als nicht gerechtfertigt. Schon Abweichungen von wenigen Zehntel Graden von dem für eine Versuchsperson wirklich indifferenten Bade bedingen, wie sich weiter unten zeigen wird, nicht unerhebliche thermische Reizeffecte.

Man hat auch fast durchweg übersehen, dass ein anfangs wirklich indifferent temperirtes Bad sich im Lauf von 20 Minuten meist um 0,5° C. abkühlt und demgemäss im weiteren Verlauf thermisch different wird. Kohlensäurebäder, die lebhaft moussiren, erfahren sogar in der Regel im Laufe der Zeit eine noch grössere Abkühlung als einfache Wasserbäder.

Als Beispiel wie ausserordentlich stark die Einwirkung schon sehr kleiner Temperaturdifferenzen auf den Kreislauf ist, möge das Bild No. 1 auf Tafel VI dienen. Es zeigt in der zu Beginn oben stehenden Curve das Verhalten der Armgefässe, in der untenstehenden dasjenige der Darmgefässe einer gesunden Versuchsperson in einem für sie indifferent temperirten Wasserbade von 34° C. Wie man sieht, verlaufen die Curven sowohl der äusseren wie der inneren Stromgebiete als Ausdruck völliger Indifferenz der umgebenden Temperatur zunächst mit den üblichen Puls- und Athemschwankungen in horizontaler Richtung. Bei dem ersten auf der Curve verzeichneten Kreuz wird die Temperatur des Bades durch vorsichtiges Einleiten kühlen Wassers von 34 auf 33° C. erniedrigt. Es wird dabei im überlaufenden Vollbad gearbeitet, d. h. es läuft genau soviel Wasser ab wie zufliesst. Jede stärkere Bewegung des Wassers, welche einen mechanischen Effekt zeitigen könnte, wird vermieden und nur eine ganz milde Durchmischung des Wassers wird mit der Hand vorgenommen. Wie man sieht, beginnt mit dem Augenblick des ersten Zufliessens kühlen Wassers die Armvolumcurve zu sinken, es geschieht das schon zu einer Zeit, zu welcher das im Wasser untergetauchte Thermometer noch keine deutliche Beeinflussung erkennen lässt. Unsere mit dem Plethysmographen ausgerüstete Versuchsperson ist also ein empfindlicheres physiologisches Thermometer als das übliche physikalische Messinstrument. Nachdem die Temperatur auf 33° gesunken ist, zeigt die Armvolumcurve eine Gefässcontraction von 14 ccm, d. h. — 1,4 Volum-pCt. des eingeschlossenen Theiles des Vorderarmes an. Die Curve der inneren Gefässe, welche naturgemäss nur in gröberen Zügen die Richtungsänderung der Blutfüllung im Bauche angeben kann, ist zu dieser Zeit, wie die darunter aufgezeichnete Abscisse zeigt, deutlich angestiegen. Bei der Erniedrigung der Temperatur um nur 1° C. unterhalb des Indifferenzpunktes ist also bereits eine ausgiebige Umschaltung der Blutvertheilung eingetreten, die äusseren Stromgebiete haben sich beträchtlich contrahirt, die inneren sich dementsprechend compensatorisch erweitert.



Bei dem auf der Curve verzeichneten 2. Kreuz ist die Temperatur des Bades von 33 auf 32° C erniedrigt; in dem Augenblick, in welchem die Zuleitung kühlen Wassers beginnt, sinkt die Armvolumcurve sofort energisch weiter, die Darmvolumcurve steigt dementsprechend höher hinauf. Sobald die Temperatur von 32° C. erreicht ist, weist die Armvolumcurve ein Minus von 2,4 ccm = 2,4 Vol. proc. des eingeschlossenen Theiles des Vorderarmes auf. Bei dem dann folgenden 3. Kreuz wird die Badetemperatur auf 31° C. erniedrigt, die Armvolumcurve sinkt auf — 2,9 Vol. proc. = — 29 ccm, die Darmvolumcurve steigt nicht deutlich. Beim 4. Kreuz findet endlich eine Reduction der Temperatur auf 30° statt, die Armvolumcurve sinkt nur noch wenig, nämlich auf — 3,1 Vol. proc. = 31 ccm, die Darmvolumcurve ist aber inzwischen noch sehr deutlich gestiegen.

Bezüglich der Technik sei noch bemerkt, dass die Armvolumcurve mittelst der von O. Müller (7) angegebenen Anordnung der plethysmographischen Methode aufgenommen wurde. Der Plethysmograph hing an der inneren Wannenwand unterhalb des Wasserspiegels, so dass die Versuchsperson ihren Arm in bequemer Lage und unbeweglich hineinhalten konnte; durch ein entsprechend abgedichtetes Loch in der Wannenward stand das Innere des mit Wasser von indifferenter Temperatur gefüllten Plethysmographen mit der aussen stehenden Schreibvorrichtung in Verbindung.

Die Innengefässe wurden mittelst der von E. Weber (8) angegebenen Methode der Darmplethysmographie registrirt, es wird dabei eine in ihrem oberen Theil mit einem Condom überzogene Darmsonde in das Rectum eingeführt. Während Weber den in den Darm eingeführten Gummihohlkörper mit Luft füllt und den nach aussen reichenden Theil des Darmrohres mit der für Luftübertragung geeigneten Schreibvorrichtung in Verbindung setzt, ziehen wir es vor, eine Wasserfüllung von indifferenter Temperatur und 200—250 ccm Grösse zu verwenden und dementsprechend einen für die Wasserbildung geeigneten Petroleumschreiber zur Registrirung zu gebrauchen. Das Darmrohr muss dabei selbstverständlich durch ein 2. Loch in der Wannenwand mit der aussen stehenden Schreibvorrichtung in Verbindung gebracht werden. Da wir gefunden haben, dass man bessere Curven vom Volumen des Bauchinhaltes bekommt, wenn man die Bauchdecken am Ausweichen hindert, so lassen wir unsere Versuchsperson ein gut sitzendes Corsett anziehen. Die Bauchhöhle ist dann nach unten durch die knöchernen Theile des Beckens, nach vorn, hinten und seitlich durch das feste Corsett annähernd starrwandig umgrenzt, nur das Zwerchfell bildet nach oben eine weiche Bedeckung. Dementsprechend finden wir auch die von uns registrirte Volumcurve der Bauchhöhle im Wesentlichen als Athmungscurve ausgesprochen. Werden die Schwankungen der Curve grösser, so sind die Athembewegungen ausgiebiger, werden sie kleiner, so ist das Umgekehrte der Fall. Eine durch die Mitte zwischen Fuss- und Gipfelpunkt der Athemschwankungen gelegte Linie entspricht dem ungefähren Inhalt der Bauchhöhle; diese Linie steigt im kalten Bade an und sie sinkt im wärmeren ab. Man ist demgemäss berechtigt, das Ansteigen der Curve als Ausdruck für eine ver-



mehrte, das Fallen als solche für eine verminderte Blutfüllung der Bauchhöhle anzusehen. Darmbewegungen stören die aus dem Rectum geschriebene Curven nur selten, gelegentlich sieht man bei empfindlichen Personen in Gestalt eines raschen hohen Ansteigens und ebenso schnellen Wiederabfallens der Curve den Ausdruck von Tenesmen, welche die Anwesenheit des Fremdkörpers im Rectum hervorruft; solche Curven, die durch häufig wiederkehrende turmartige Erhebungen gestört werden, sind natürlich nicht brauchbar.

Als Beispiel für die beträchtliche Einwirkung steigender Temperaturen auch schon geringen Grades und als Gegenstück zu Bild No. 1 diene das auf Tafel VI befindliche Bild No. 2. Es zeigt in seinen 6 Abtheilungen in sehr deutlicher Weise die periphere Gefässerweiterung und die centrale Gefässcontraction, welche auftritt, sobald man die Temperatur des Bades auch nur wenig über den Indifferenzpunkt steigert. In Abtheilung 1 sieht man die Armgefässe (unten) und die Darmgefässe (oben) in horizontalen Curven sich verzeichnen, während die Versuchsperson (die gleiche, von der Bild 1 stammt) in dem für sie indifferenten Bade von 34° C. liegt. In Abtheilung 2 ist die Temperatur des Bades auf 35° C. gesteigert worden, die Armgefässe haben sich sehr deutlich ausgedehnt, die Darmgefässe sich etwas zusammengezogen. Die Ausdehnung der Armgefässe begann in dem Augenblick, in welchem zuerst warmes Wasser zufloss, grade wie in dem andern Bilde ihre Contraction eintrat, sobald die Temperatur etwas unter den Indifferenzpunkt sank. Die Uebergänge zwischen den einzelnen Temperaturstufen konnten aber, weil sie bei der Warmreaction im Allgemeinen langsamer eintreten, als bei der Kaltreaction hier nicht mit zur Darstellung gebracht werden, da sonst die Curvenbilder für die Reproduction zu ausgedehnt geworden wären. Bei Abtheilung 3 ist die Temperatur des Bades auf 36° C. gestiegen, die Armgefässe haben sich weiter ausgedehnt, die Darmgefässe stärker contrahirt; die gleichen Verhältnisse finden sich in steigender Weise bei den Abtheilungen 4, 5 und 6, welche Temperaturen von 37, 38 und 39° C. entsprechen. Am Schluss hat das Armvolumen um 19 ccm = + 1,9 Vol. proc. zugenommen, die Pulse sind sehr viel deutlicher als sie im indifferent temperirten Bade waren. Auch in diesem Bezug ist das Bild No. 2 ein genaues Gegenstück zum Bild No. 1, welches gegen Ende unter der Kalteinwirkung sehr viel kleinere und undeutlichere Pulse zeigt wie das andere.

Entsprechend der peripheren Gefässcontraction bei Eintritt kühlerer Temperatur, wie sie Bild No. 1 zeigt, steigt selbstverständlich der Blutdruck, gemäss der peripheren Gefässerweiterung, wie sie Bild No. 2 wiedergiebt, sinkt er. Naturgemäss ist der Eintritt der Blutdruckveränderung nicht so rasch und elegant nachweisbar wie derjenige der plethysmographisch registrirten Gefässkaliberschwankungen. Die unblutige Methodik der Blutdruckmessung ist demgemäss selbst bei Verwendung empfindlichster Apparate zu genaueren Studien über den Indifferenzpunkt nicht so geeignet wie der ausserordentlich empfindliche Plethysmograph. Bezüglich detaillirter Angaben über die Blutdruckveränderung bei den einzelnen oben aufgeführten Temperaturstufen sei auf die gleichzeitig

aus der Tübinger Poliklinik erscheinende Arbeit Kommerell's (9) verwiesen!

Nachdem mithin gezeigt ist, dass wir in der plethysmographischen Methodik über eine Möglichkeit verfügen, einmal den thermischen Indifferenzpunkt für jede Versuchsperson subjectiv genau zu bestimmen und jede kleinste Abweichung von demselben sofort zu erkennen, kann man dazu übergehen, auf diese Weise die specifische Wirkung gashaltiger Bäder von indifferenter Temperatur zu untersuchen. Selbverständlich muss dabei bedacht werden, dass mittelst der gewöhnlichen plethysmographischen Methodik nur der reflectorisch bedingte Theil der Einwirkung dieser Bäder dargestellt werden kann. Das Plethysmographengefäss kann nicht mit dem gashaltigen Wasser gefüllt werden, da die entweichende Kohlensäure die Volumencurve in unberechenbarer Weise entstellen würde. Nun wirken aber gerade die Kohlensäurebäder ganz offenbar nicht ausschliesslich auf reflectorischem, sondern z. Th. auf directem Wege. Die Hautröthung, die sie in sehr charakteristischer Weise hervorbringen, schneidet stets sehr scharf mit dem Wasserspiegel ab und überträgt sich nicht auf die ausserhalb des Bades befindlichen Theile. Sie fehlt demgemäss auch in dem vom einfachen Wasser indifferenter Temperatur angefüllten Plethysmographengefäss. Dieser Umstand ist unserer Aufmerksamkeit niemals entgangen, auch Strasburger (10) hat neuerdings darauf hingewiesen.

Man kann nun diesen Fehler der plethysmographischen Methode sehr leicht und einfach in folgender Weise umgehen: Man lässt den zu untersuchenden Arm im Bade untergetaucht auf 2 schmalen Stützen in bequemer Weise ruhen, dann legt man einen schmalen, flachen Gummischlauch um die grösste Circumferenz des Unterarmes oder auch Oberarmes. Der Schlauch ist an seinem einen Ende verschlossen, durch das andere offene Ende steht er mit einer ausserhalb des Bades befindlichen feinen Schreibvorrichtung, einen sogen. Schlayer'schen (11) Schwimmer, in Verbindung. Er liegt dem Arm fest, doch ohne einen Druck auszuüben, an und ist in dieser Stellung unverrückbar befestigt. Man kann ihn genau so construiren wie eine Blutdruckmanschette, nur muss er natürlich unendlich viel schmäler ausgeführt werden, damit er nur verschwindend kleine Theile des Armes bedeckt. Füllt man diesen Schlauch mit Wasser von indifferenter Temperatur, so verzeichnet der Petroleumschwimmer kleine Puls- und Athemschwankungen, die in einem indifferent temperirten Bade in horizontaler Richtung verlaufen. Man bekommt auf diese Weise statt der Volumcurven eine Umfangscurve der Extremität, die, wie wir in zahlreichen Versuchen sicher gestellt haben, genau gleichsinnige, wenn auch kleinere Schwankungen angiebt wie der Plethysmograph selbst.

Bei Verwendung dieser einfachen Methode vermeidet man den Einwand, dass der untersuchte Arm nicht im Bade selbst gelegen und also bei Verwendung von Kohlensäurebädern auch nicht geröthet ist. Der Arm ist thatsächlich von Gasblasen dicht bedeckt und geradeso geröthet, wie der übrige Theil des Körpers auch. Nun könnte man ja schliesslich noch einwenden, dass der äusserst schmale (3 cm) Streifen der Haut, welcher



von besagtem Schlauch ringförmig bedeckt wird, den Kohlensäurebläschen entzogen sei; wir haben deshalb unsere Versuche der Umfangmessung noch mit einem fadendünnen Bandmaass controllirt. Es hat sich dabei ergeben, dass die Umfangsdifferenzen, welcher unser neuartiger Schwimmer anzeigt, sich vollauf bestätigen, wenn man das Fadenmaass auf die geröthete Hant selbst auflegt.

Was ergiebt sich nun als Resultat dieser Armumfangsmessungen im Kohlensäurebad indifferenter Temperatur? Wie Bild No. 3 zeigt, verläuft die Armumfangscurve bei der im Bad von 34° C. liegenden Versuchsperson mit kleinen Puls- und Athemschwankungen zunächst in horizontaler Richtung. Sobald man entsprechend dem ersten Kreuz etwas warmes Wasser zubringt, erweitern sich die Gefässe der Peripherie, der Arm wird stärker, die Curve steigt. Lässt man ensprechend dem zweiten Kreuz kaltes Wasser zufliessen, so ziehen sich die peripheren Gefässe zusammen, der Arm wird dünner und die Curve sinkt. Damit ist zunächst der Beweis erbracht, dass die Registrirvorrichtung schon auf mässige Gefässcaliberschwankungen in richtiger Weise anspricht. Es ist aber weiter auch erwiesen, dass eine Temperatur von 34° C. für diese Versuchsperson thermisch wirklich indifferent ist. Nachdem nunmehr die Badetemperatur wieder genau auf 34° C. eingestellt und die Armumfangscurve einige Zeit wieder horizontal verlaufen ist, wird aus $1^1/_2$ kg Natrium bicarbonicum und der entsprechenden Salzsäuremenge Kohlensäure im Bade entwickelt, wobei sorgfältig darauf geachtet wird, dass die Temperatur des Bades sich stets genau bei 34° C. hält. Die Kohlensäureentwicklung setzt entsprechend dem ersten Kreuz des Bildes No. 4 ein. Bald darauf ziehen sich die Gefässe ganz allmählich leicht zusammen, die Curve beginnt langsam aber stetig zu sinken. Dieses Sinken setzt sich dann während der ganzen Dauer des Bades fort, so dass nach 20 Minuten der in Abtheilung 2 des Bildes durch das zweite Kreuz bezeichnete Stand der Curve erreicht wird. Wir haben im Ganzen 10 derartige Versuche bei 8 verschiedenen Versuchspersonen gemacht und übereinstimmende Resultate erhalten. Kommerell konnte in seiner oben erwähnten Arbeit ganz die gleichen Erscheinungen (abgesehen von der Hautröthung) beim Sauerstoffbade indifferenter Temperatur beobachten. Lässt man die Bäder als indifferent temperirte einfache Wasserbäder fortdauern, so verläuft die Armumfangscurve horizontal oder steigt auch gelegentlich etwas.

Es ergiebt sich also die interessante Thatsache, dass trotz der eintretenden Hautröthung der Umfang des Armes abnimmt. Bei kühlen Kohlensäurebädern, die ebenfalls eine Hautröthung verursachen, ist das in noch viel höherem Grade der Fall. Es handelt sich dabei um eine reflectorisch bedingte Contraction der Arterien, während die Capillaren durch directe Reizung seitens der Kohlensäurebläschen erweitert werden. Nun ist aber die für die Bestimmung des Widerstandes im Gefässsystem wesentliche und ausschlaggebende Veränderung allemal die der Arterien. Levy (12) hat gezeigt, dass auf das Capillarsystem nur etwa ein Zwölftel des gesammten Druckgefälles zwischen dem Ostium arteriosum und dem Ostium venosum entfällt. Wenn also, wie in diesem Falle,



beide Gefässgebiete sich entgegengesetzt verhalten, das eine sich erweiternd, das andere sich contrahirend, so wird in sehr weiten Grenzen das Verhalten der Arterien das auschlagebende sein und den Widerstand für das Herz festlegen. Es ist also auch bei den indifferent temperirten Kohlensäurebädern so, wie O. Müller (13) für die kühlen Badeformen dieser Art angenommen hat: trotz der Capillarröthung contrahiren sich die Arterien und der Widerstand für das Herz steigt. Auch die indifferent temperirten Kohlensäurebäder stellen noch eine Uebung des Herzens dar und erst die warmen mit Arterienerweiterung einhergehenden gashaltigen Applicationen setzen den Widerstand herab und schonen.

Die plethysmographisch nachgewiesene Thatsache der Gefässcontraction (wenn auch leichtesten Grades) im indifferent temperirten Kohlensäurebad steht denn auch im Einklang mit den Befunden Kommerell's, dass der Blutdruck (und zwar sowohl Maximaldruck, wie Mitteldruck, wie Amplitude) während solcher Bäder mässig ansteigt. Diese Beobachtung Kommerell's bestätigt früher bereits bekannte Thatsachen. So schreiben z. B. Senator und Schnütgen (14): „Von den letzteren (Kohlensäurebädern) nimmt man als erwiesen an, dass sie bei gesunden Menschen im Bade mit indifferenter Temperatur in den meisten Fällen den sogen. mittleren Blutdruck und das Product aus Amplitude und Pulsfrequenz im Bade und einige Zeit nachher erhöhen."

Um aber die Zunahme des Gefässtonus im indifferent temperirten Kohlensäurebad ganz ausser Zweifel zu stellen und mit den allerverschiedensten Methoden ein für allemal zu beweisen, haben wir auch noch eine Anzahl von Pulscurven von der Radialis und Carotis mit dem Frank-schen (15) optisch registrirenden Sphygmographen aufgenommen. Bekanntlich zeichnet der Frank'sche Sphygmograph eine ausserordentlich naturgetreue und denkbar wenig entstellte Druckcurve auf. Wenn wir nun auch nicht in den Fehler verfallen wollen, aus Pulscurven allein weittragende Schlüsse zu ziehen, so möchten wir andererseits nicht verfehlen, darauf hinzuweisen, dass man mit diesem sehr vollkommenen Apparat Aufschlüsse erhält, die wohl geeignet sind, die Resultate, die man mit anderen Methoden erhalten hat zu controlliren und zu bestätigen. Wir haben die Versuche so ausgeführt, dass die Versuchspersonen mit dem an Radialis und Carotis angesetzten Sphygmographenhebel im Bade von etwa 34° C. sassen. Der Aufnahmeapparat der Radialis war im Wasser untergetaucht, der der Carotis ausserhalb des Wassers. Beide schrieben ihre Pulse übereinander am photographischen Film auf. Dabei beginnt der Radialpuls selbstverständlich etwas später anzusteigen als der Carotispuls. Bekannntlich hat man die Aenderung dieser sogen. Pulsverspätung im Sinne einer Verkürzung oder Verlängerung der Strecke zwischen den Fusspunkten der beiden Curven ebenfalls für die Beurtheilung des Tonus der Arterie verwandt. Bezüglich der näheren Technik und Literatur verweise ich auf Lommel (16), der die Methode zum Studium der Tonusveränderungen bei Kalt- und Warmreizen verwendet hat. Eine Tonuszunahme lässt die Pulsverspätung kleiner werden, eine Tonusabnahme vergrössert sie; in dem gut tonisirten Gefäss gelangt die Pulswelle rascher peripherwärts, in dem schlecht tonisirten, schlaffen kommt sie später an.



Bei 10 Versuchen, die wir an 5 verschiedenen Versuchspersonen mit dem Frank'schen Verfahren machten, zeigte sich nun Folgendes: Liess man das einfache Wasserbad indifferenter Temperatur andauern, so wurde die Pulscurve der Radialis allmählich einfacher, glatter, die Reflexionswellen nahmen ab, gleichzeitig wurde die Pulsverspätung zwischen Radialis und Carotis grösser und der Blutdruck sank etwas wenig. Kaum wurde in der üblichen Weise Kohlensäure entwickelt (natürlich unter genauer Gleichhaltung der Temperatur), so wurde die Pulscurve der Radialis sehr deutlich complicirter, es traten zahlreiche Reflexionswellen auf, die Pulsverspätung zwischen Carotis und Radialis nahm ab und der Blutdruck (Maximal-, Mitteldruck und Amplitude) stieg leicht an. Setzte man dann wieder warmes Wasser zu, so dass aus dem indifferent temperirten über den Indifferenzpunkt erwärmtes Kohlensäurebad wurde, so kehrten sich alle Erscheinungen um, das Pulsband der Radialis wurde wieder glatter, die Pulsverspätung nahm zu und der Blutdruck fiel.

In übereinstimmender Weise ergiebt sich also aus den Methoden der gewöhnlichen Plethysmographie, der Armumfangmessung, der Blutdruckmessung, der Pulscurvenschreibung und der Bestimmung der Pulsverspätung zwischen Carotis und Radialis, dass der Gefässtonus im indifferent temperirten Kohlensäurebad zunimmt, dass der Widerstand für das Herz steigt. Die Thatsache einer Contraction der Arterien bei Erweiterung der Capillaren im zugehörigen Gebiet mag paradox erscheinen, steht aber durchaus nicht isolirt da. Wenn man einen Menschen so lange kalt badet, bis die Haut roth wird, bis die sogen. Reaction eintritt, so erhält man den gleichen Zustand. Bei dieser Reaction auf Kaltreize sind die Arterien ebenfalls noch contrahirt und zwar viel stärker als im Kohlensäurebad, der Blutdruck ist gesteigert und trotzdem sammelt sich in den erweiterten Capillaren Blut an, so dass eine Hautröthung hervortritt. Arteriensystem und Capillarsystem brauchen eben auch in den gleichen Körperprovinzen durchaus nicht immer gleichsinnig zu reagiren.

Diese unsere Befunde stehen im Gegensatz zu den Anschauungen Strasburger's, der meint, dass Kohlensäurebäder von indifferenter Temperatur den Gefässtonus herabsetzen und den Widerstand vermindern. Er schreibt letzthin: „Blutdruckmessungen, die ich im indifferent temperirten Kohlensäurebad vornahm, ergaben in der Regel eine deutliche Senkung des Blutdruckes, während im einfachen Wasserbad von dieser Temperatur, wie ja die Bezeichnung indifferent besagt, die Blutdruckcurve zumeist horizontal verläuft." Wir möchten betonen, dass man einmal den Indifferenzpunkt bei jedem Menschen erst sehr sorgfältig suchen muss (am besten auf plethysmographischem Wege), ehe man bei den geringen Unterschieden, die hier in Betracht kommen, eine Blutdruckveränderung der Kohlensäurewirkung oder der Temperatur zur Last legt. Und wir möchten weiter darauf aufmerksam machen, dass man häufig bei Versuchspersonen, die mit der ganzen Technik noch nicht vertraut sind, im Laufe der Versuche Blutdrucksenkungen bekommt, ganz gleichgiltig, was man mit ihnen vornimmt. Wir haben das z. B. bei den von Vagt und Eychmüller (17 u. 18) an der Tübinger Poliklinik ausgeführten Injectionen von Strophantin und Digalen gesehen. Ehe die Versuchspersonen



wussten, wie alles zugeht und abläuft, hatten sie erklärlicher Weise gegenüber dem ganzen grossen Instrumentarium unlustbetonte Empfindungen, die gefässcontrahirend und blutdrucksteigernd wirken können. Im Laufe des Versuches lösten sich diese Empfindungen allmählich und der Druck sank öfter trotz Strophantin oder Digalen ab. Aehnliches haben wir bei den Kohlensäurebädern gesehen, wenn die Versuchspersonen noch nicht mit der Sache vertraut waren oder sich nicht lange genug vorher (womöglich in der Wanne sitzend) ausgeruht hatten. Sobald man diese Fehlerquellen ausschaltet, bekommt man ausnahmslos die oben angegebenen Resultate.

Wir müssen mithin nach unseren auf äusserst zahlreiche Versuche und die verschiedensten Untersuchungsmethoden gestützten Befunden daran festhalten, dass nicht nur im kühlen, sondern auch im indifferent temperirten Kohlensäure- oder andersartigen Gasbade durch leichte Contraction der Arterien, durch Tonuszunahme der Widerstand steigt, dass es sich da schon um eine Uebung für das Herz handelt. Erst über den Indifferenzpunkt temperirte Gasbäder schonen und entlasten den Kreislauf.

Wie stimmt nun die Thatsache der Gefässcontractionen und der Blutdrucksteigerung im indifferent temperirten Kohlensäurebad mit der Senator-Frankenhäuser'schen Theorie überein? Nach dieser Theorie soll ein innerhalb bestimmter Temperaturbreite gelegenes gashaltiges Bad durch thermische Contrasterscheinungen wärmer einwirken als seiner Wassertemperatur entspricht. In der That bekommt man auch in einem Wasserbad von indifferenter oder etwas kühlerer Temperatur eine deutliche Wärmeempfindung, wenn man Kohlensäure darin entwickelt; darüber kann nicht der leiseste Zweifel herrschen. Trotz dieser subjectiven Wärmeempfindung zeigen aber die Gefässe keineswegs ein Verhalten wie bei jeder anderen auch noch so geringfügigen Wärmeeinwirkung. Das Gleiche gilt vom Blutdruck, im Gegentheil sowohl Gefässkaliber wie Blutdruck, wie Frank'sche Pulscurven und Pulsverspätungsmessungen zeigen ein Verhalten, wie wir es bei Kälteeinwirkungen oder bei sensibler Reizung zu sehen gewohnt sind.

Der thermische Contrast, der dem subjectiven Empfinden bemerkbar wird, hat also auf das objective Verhalten des Gefässsystems thatsächlich keinen Einfluss. Hier müssen andere stärkere Reizmomente am Werke sein, welche diesen nach dem subjectiven Empfinden zu erwartenden Einfluss in sein Gegentheil umdrehen. Diese Momente sind wohl ohne Zweifel in der sensiblen Reizung der Hautoberfläche durch den Belag der Gasbläschen zu suchen. Jeder, der zahlreiche Thierversuche mit Oncometrie und Blutdruckschreibung gemacht hat, kennt den mächtigen Einfluss schon geringfügiger sensibler Reize auf Gefässkaliber und Blutdruck. Man braucht einem Versuchsthier nur über das Fell zu streichen, man braucht es nur leicht anzublasen, um sofort eine deutliche Gefässcontraction und Blutdrucksteigerung zu erhalten. Beim Menschen sahen wir in Wechselstrombädern von indifferenter Temperatur, welche ja sicher mit keinerlei thermischen Contrastwirkungen einhergehen wie Geissler (19) in sehr eleganter Weise gezeigt hat, genau dieselben Gefässcontractionen und Blutdrucksteigerungen auftreten, wie in Kohlen-



säurebädern. Dabei lässt sich direct zeigen, dass die Gefässcontraction um so stärker ausfällt, je stärker der Wechselstrom (d. h. das sensible Reizmoment) eingeschaltet wird. Auch für die Sauerstoffbäder hat Kommorell Aehnliches nachgewiesen. Er zeigte, dass die weniger moussirenden und damit auch geringeren sensiblen Reiz ausübenden Sauerstoffbäder bei indifferenter Temperatur nur leichtere Gefässcontraction und leichtere Blutdrucksteigerung machen, als die stärker moussirenden Kohlensäurebäder, die einen kräftigeren sensiblen Reiz ausüben. Bei Kohlensäurebädern indifferenter Temperatur wirkt also in jedem Falle nicht der thermische Contrast, der Gefässerweiterung und Blutdrucksenkung bringen müsste, sondern die sensible Reizung, die Gefässcontraction und Blutdrucksteigerung zeitigt.

Wie steht es nun mit der thermischen Contrastwirkung bei different temperirten Bädern? Senator und Frankenhäuser schreiben: Wenn man also ein kohlensäurehaltiges Bad von 28° C. besteigt, so erhält man zunächst von dem Wasser, das unter seinem Indifferenzpunkt temperirt ist, einen Kältereiz. Die Stellen, welche sich dann mit Kohlensäurebläschen bedecken und durch diese vom Wasser getrennt werden, erhalten von dem über seinen Indifferenzpunkt temperirten Bade einen Wärmereiz. Im Kohlensäurebad findet also nicht nur ein häufiger Wechsel zwischen Kältereizen und Wärmereizen statt, sondern es bestehen auch Kältereize und Wärmereize gleichzeitig dicht nebeneinander an zahllosen Stellen der Haut. Es kommt daher zu ganz ausgeprägten thermischen Contrastwirkungen, wie sie keinen anderen balneo-therapeutischen und hydrotherapeutischen Mitteln für sich allein eigen sind und welche dementsprechend auch eine kräftige und eigenartige Reaction herbeiführen müssen."

Stellt sich nun diese kräftige und eigenartige Reaction, welche kühle Kohlensäurebäder von Wasserbädern gleicher Temperatur unterscheidet, am Kreislauf in objectiv nachweisbarer Weise wirklich ein oder ist sie mehr eine aprioristische Combination? Eine Hautröthung tritt in kühlen Kohlensäurebädern allerdings ein, die in gleich temperirten Wasserbädern fehlt; ob diese Hautröthung aber durch den thermischen Contrast und nicht durch die Reizung auf mechanischem oder chemischem Wege hervorgebracht wird, muss fraglich erscheinen. In Sauerstoffbädern, welche doch auch einen thermischen Contrast bringen, aber in Folge geringeren Moussirens eine bedeutend schwächere sensible Reizung bedingen, fehlt die Hautröthung nach den übereinstimmenden Angaben aller Untersucher. In sehr langdauernden kühlen Wasserbädern tritt in Form der sogenannten Reaction ebenfalls eine Hautröthung auf, ohne dass ein thermischer Contrast vorhanden wäre.

Sei dem nun, wie ihm sei. Die Hautröthung, d. h. die Capillarerweiterung stellt für den Widerstand im Gefässsystem nur ein ausserordentlich geringes Moment dar. Die Hauptsache bei der Bestimmung des für die therapeutische Beeinflussung des Herzens so ansserordentlich wichtigen Widerstandes ist das Verhalten des Arteriensystems, namentlich der mittleren und kleineren Arterien. Hier hat nun O. Müller im Jahre 1908 gezeigt, dass im Kohlensäurebad von 28° C. eine fast



genau so starke Contraction der peripheren Gefässe auftritt wie im gleich temperirten Wasserbade und dass die inneren Stromgebiete sich gegenüber dieser starken peripheren Gefässcontraction erweitern. Er ist dadurch zu der Ueberzeugung gekommen, dass in Bädern von 28° C. (d. h. also von ziemlich differenter Temperatur) der rein thermische Einfluss auf das Gefässsystem ein so gewaltiger ist, dass bezüglich der Gefässweite von einer spezifischen Wirkung des Gasbades wohl kaum noch gesprochen werden kann. Er hat auch die Probe auf dieses Exempel gemacht. Nachdem das kühle Kohlensäurebad 20 Minuten bestanden hatte und nachdem die periphere Gefässcontraction, die Blutdrucksteigerung und die centrale compensatorische Gefässdilatation 20 Minuten lang in gleicher Stärke angehalten hatten, liess er warmes Wasser zu dem kühlen Kohlensäurebad hinzutreten. Sobald die absolute Temperatur des Bades sich wieder hob, liess die periphere Gefässcontraction, die Blutdrucksteigerung und die centrale Gefässdilatation nach, um in dem Augenblick in ihr Gegentheil umzuschlagen, in welchem die Wassertemperatur des Bades den Indifferenzpunkt nach oben hin überschritt.

Diese Thatsachen sprechen ebensowenig für eine ausgeprägte thermische Contrastwirkung der Kohlensäurebäder wie das Resultat eingehender Blutdruckmessungen. In der Stroth (20) sowohl wie Kommerell (9) haben in der Tübinger Poliklinik gezeigt, dass Kohlensäurebäder unterhalb des Indifferenzpunktes (33, 32, 31, 30 u. s. w. Grad C.) eine ebenso starke, ja in der Regel sogar stärkere Steigerung des Mitteldrucks und der Amplitude hervorrufen, wie die gleich temperirten Wasserbäder. Das wäre doch auch unmöglich, wenn neben den Kaltreizen ein physiologisch irgendwie in Betracht kommender Warmreiz mit im Spiele wäre.

Wir haben nun neuerdings auch nach dieser Richtung hin Versuche angestellt und möchten auf deren Grund Folgendes sagen: Misst man die Circumferenz des in einem Kohlensäurebade von indifferenter Temperatur ruhenden Armes einer Versuchsperson oder plethysmographirt man diesen Vorderarm in der gewöhnlichen Weise, so tritt, wie oben ausgeführt, eine Gefässcontraction und Blutdrucksteigerung mässigen Grades auf, so bald man Kohlensäure im Bad entwickelt; das geschieht nach unserer Meinung im Wesentlichen durch die sensible Reizung seitens der Kohlensäurebläschen. Lässt man nun zu dem indifferent temperirten Kohlensäurebad auch nur etwas kühles Wasser hinzutreten, so wird aus der leichten Gefässcontraction und Blutdrucksteigerung sofort eine sehr energische Reaction. Im Bild No. 5 verlaufen die oben verzeichneten Armgefässe im indifferenten Kohlensäurebad in ganz leicht sinkender, die Darmgefässe in einer annähernd horizontalen Richtung. Kaum lässt man bei dem 1. Kreuz auch nur wenig kaltes Wasser zulaufen, so zeigt sich ein ebenso starkes Sinken der peripheren Gefässcurven und ein gleichzeitiges Steigen der centralen wie im einfachen Wasserbad, das durch Bild No. 1 illustrirt wurde. Im einfachen Wasserbad sank die Armvolumcurve um 14 ccm d. h. 1,4 Vol. proc., wenn die Temperatur von 34 auf 33° C. erniedrigt wurde. Im Kohlensäurebad sinkt sie bei der gleichen Temperaturverminderung um genau den gleichen Betrag. Geht man in der Temperaturcurve weiter herunter, so sank die Armvolumcurve bei der



an Stelle des 2. Kreuzes vorgenommenen Temperaturverminderung auf 32° C. im Kohlensäurebad um 21 ccm, d. h. um 2,1 Vol. proc., im gleichtemperirten Wasserbad um 24 ccm, d. h. um 2,4 Vol. proc. Bei der durch das 3. Kreuz markirten weiteren Temperaturverminderung auf 31° C. sank die Armvolumcurve im Kohlensäurebad um 26 ccm, d. h. 2,6 Vol. proc. gegenüber einem Werth von 29 ccm, d. h. 2,9 Vol. proc. im gleichtemperirten Wasserbad. Wurde dann endlich an der durch das 4. Kreuz markirten Stelle die Temperatur des Kohlensäurebades auf 30° C. erniedrigt, so betrug die endliche Gefässcontraction im Kohlensäurebade 30 ccm = 3,0 Vol. proc. gegenüber 31 ccm = 3,1 Vol. proc. im gleichtemperirten Wasserbade. Man sieht also, dass die bei zunehmender Abkühlung steigende Gefässcontraction bei der gleichen Versuchsperson von Stufe zu Stufe im Kohlensäurebad fast genau die gleiche ist wie im entsprechend temperirten Wasserbad. Die Unterschiede, die sich in den Decimalstellen der Vol. proc. ergeben, dürften wohl praktisch nicht ins Gewicht fallen. Was bei diesen Curven für die Praxis herausspringt, ist die nicht wegzuleugnende Thatsache, dass kühle Kohlensäurebäder den Widerstand im Gefässsystem genau so steigern wie kühle Wasserbäder von entsprechender Temperatur. Solche Bäder stellen eben, wie gegenüber irrthümlichen Auffassungen anderer Art immer wieder scharf betont werden muss, eine reine Uebung für das Herz, aber niemals eine Schonung oder eine Combination von Uebung und Schonung dar. Die gut beobachtenden Nauheimer Aerzte, wie z. B. Grödel I u. a. wissen das ja auch längst aus der Praxis und hüten sich wohl, irgend wie difficilere Herzkranke in kühl temperirte Kohlensäurebäder zu setzen, was nach der Schonungstheorie ja doch berechtigt und nützlich sein müsste.

Machen wir nun die Probe auf unsere Ansicht, dass im Kohlensäurebade differenter Temperatur gerade so wie in jedem anderen die absolute Temperatur, also der rein thermische Factor für das Gefässsystem die ganz ausschlaggebende Rolle spielt. Wir haben oben im Bild No. 2 gezeigt, dass im einfachen Wasserbade die Armvolumcurve gradatim zunimmt, wenn man die Temperatur successiv auf 35, 36, 37, 38 und 39° C. steigert und dass die Darmvolumcurve dementsprechend gradatim sinkt. Bild No. 6 zeigt uns, dass das im Kohlensäurebad durchaus nicht anders ist. In Abtheilung 1 von Bild No. 6 verläuft die Armvolumcurve unten, die Darmvolumcurve oben in horizontaler Richtung im Wasserbad von 34° C., in Abtheilung 2 ist inzwischen in diesem indifferenten Bad Kohlensäure entwickelt worden, dementsprechend kommt es zu der oben beschriebenen leichten peripheren Gefässcontraction; in Abtheilung 3 ist das Kohlensäurebad von 34 auf 35° erwärmt worden, dementsprechend ist die Armvolumcurve gestiegen, die Darmvolumcurve beträchtlich gesunken; genau das gleiche Verhalten zeigt sich in den Abtheilungen 4, 5, 6 u. 7, in denen die Temperaturen auf 36, 37, 38 und 39° C. gesteigert sind. In der Schlussabtheilung hat die Temperatur leider durch einen technischen Fehler zu rasch zugenommen, so dass man gegen Ende eine etwas zu rasch steigende Curve erhält. Während man im erwärmten Wasserbade bei einer Temperatursteigerung auf 39° C.



eine Volumenzunahme der Armgefässe um 19 ccm = 1,9 Vol proc. erhielt, zeigt sich im leicht temperirten Kohlensäurebad zu Anfang der Schlussabtheilung eine ganz gleiche Veränderung von 18—19 ccm = 1,8—1,9 Vol. proc., am Ende der Schlussabtheilung ist in Folge des oben erwähnten zu raschen Ansteigens der Badetemperatur der Effect ein etwas grösserer nämlich + 22 ccm = 2,2 Vol. proc. Es hat sich also gezeigt, dass bei different temperirten Kohlensäurebädern nicht der thermische Contrast, sondern vielmehr die absolute Temperatur des Bades das Bestimmende für das Verhalten des Gefässsystems ist. Bei Bädern oberhalb des Indifferenzpunktes war dieses Verhalten nach der Senator-Frankenhäuser'schen Theorie zu erwarten; bei solchen unterhalb der adäquaten Temperatur hätte man nach dieser Theorie sowohl bezüglich der Gefässweite wie auch des Blutdruckes Anderes erwarten müssen. **Bezüglich der Einwirkung der Kohlensäurebäder auf das Gefässsystem hält mithin die Senator-Frankenhäuser'sche Theorie, die bisher doch mehr auf aprioristischen Grundlagen aufgebaut war, einer empirischen Nachprüfung nicht stand. Bei Bädern indifferenter Temperatur überwiegt das Moment der sensiblen Reizung in seinem Einfluss auf das Gefässsystem die subjective Empfindung eines thermischen Contrastes, bei Bädern unterhalb des Indifferenzpunktes überwiegt der alles überragende Einfluss der absoluten Temperatur gleichfalls die kältemildernde Wirkung der Kohlensäure wie ja nach den oben erwähnten theoretischen Ueberlegungen zu erwarten war. Die Kohlensäure ist mit einem relativen Wärmeleitungscoefficienten von 59 gegenüber 2822,8 im Vergleich zum Wasser ein viel zu schlechter Wärmeleiter, um ihrerseits einen energischen Wärmereiz auszuüben, der dem mächtigen Kaltreiz des Wassers auch nur ungefähr die Waage halten könnte. Alles, was sie vermag ist eine gewisse thermische Isolirung und diese übt sie ja auch thatsächlich aus. Man weiss seit Langem, dass man in kühlen Kohlensäurebädern, trotzdem dieselben ebenso gefässcontrahirend und ebenso blutdrucksteigernd wirken, wie entsprechend temperirte Wasserbäder, nicht so starke subjective Frostempfindung hat. Auch hat Kommerell (9) in der Tübinger Poliklinik gezeigt, dass man in hochtemperirten (37 und 38° C.) Kohlensäurebädern wegen der thermischen Isolirung nicht so stark schwitzt, wie in gleich warmen Wasserbädern. Unsere empirische Erfahrung führt uns also zu dem gleichen Resultat wie die theoretische Ueberlegung: Nicht einen thermischen Reizfactor, nicht eine irgendwie nennenswerth in Betracht fallende thermische Contrastwirkung bringen die Kohlensäureblasen hervor, sondern eine sehr zweckdienliche thermische Isolation gegenüber differenter Temperatur.**

Nun wird man einwenden mögen: Ganz recht, für das Verhalten des Arteriensystems mag bei indifferenter Temperatur die sensible Reizung, bei differenter Temperatur der reine thermische Factor (absolute Tem-



peratur) das Ausschlaggebende sein. Wie steht es nun aber mit der reflectorisch bedingten Anregung der Herzthätigkeit, welche ja doch wie die ärztliche Erfahrung und zahlreiche Versuche gelehrt haben, im Kohlensäurebad (auch solchen differenter Temperatur) in ganz anderer und damit specifischer Weise hervortritt wie im einfachen Wasserbad gleicher Temperatur? Livschütz (21) hat doch bei O. Müller in gleicher Weise wie O. Müller und Veiel gezeigt, dass das Verhalten des Tachogramms im indifferenten wie kühlen Kohlensäurebad auf eine dieser Badeform specifisch eigene Steigerung des Schlagvolumens schliessen lässt? Ist nun diese Steigerung des Schlagvolumens durch den thermischen Contrast bedingt, der am Gefässsystem keine deutliche Veränderungen zeitigt? Darauf wäre zu antworten: Auch bei Bädern wesentlich oberhalb des Indifferenzpunktes, bei denen nach Senator und Frankenhäuser der thermische Contrast nicht mehr in Erscheinung treten soll, ist das Schlagvolumen im Kohlensäurebad grösser als im einfachen Wasserbad, es muss also wohl noch ein anderes Moment hier wirksam sein und dieses Moment ist ganz entschieden die sensible Reizung. Im Wechselstrombad, in dem von thermischem Constrast keine Rede sein kann, wird, wie Veiel (22) gezeigt hat, das Schlagvolumen des Herzens in ganz ähnlicher Weise beeinflusst wie im Kohlensäurebad. Auch das Sauerstoffbad wirkt, wie Komerell nachweisen konnte, ähnlich, wenn auch entsprechend seiner geringeren sensiblen Reizung schwächer. Nun sind wir ja auch durch ausgezeichnete Arbeiten aus dem v. Basch'schen Laboratorium, unter denen ich diejenigen von Kaucher (23), Hegglin (24) und von Grossmann (25) nennen möchte, hinreichend darüber orientirt, dass sensible Reizung der Haut die Herzarbeit zu steigern pflegt. Wir haben also in der sensiblen Reizung eine durchaus befriedigende Erklärung sowohl für die Gefäss- wie für die Herzwirkung von gashaltigen wie auch Wechselstrombädern. Auf diese Erklärungsmöglichkeit hat ja auch Romberg (1) an der Hand der Arbeiten Hensen's (2) schon im Jahre 1899 in der ersten Auflage seines Lehrbuches hingewiesen. Und neuerdings hat Sarason (26) bei der Begründung der Wirkungsweise von Sauerstoffbädern direct von einer Gasbürste gesprochen. In der That kann man auch den Gasbädern und den hydroelektrischen Bädern ähnliche Kreislaufsänderungen hervorrufen, wenn man den im einfachen Wasserbade untergetauchten Körper andauernd an verschiedenen Stellen mit einer Bürste streicht. Bezüglich des reflectorischen Theiles der Bäderwirkung (und dieser ist für die Kreislaufmechanik der wichtigste) möchten wir demnach die sensible Reizung als das Hauptmoment in den Vordergrund stellen, durch das sie von gleichtemperirten Wasserbädern unterschieden werden. Bezüglich der directen Reizung durch die Gasblasen nehmen allerdings die Kohlensäurebäder offensichtlich eine Sonderstellung ein. Die ihnen charakteristische Hautröthung ist weder den hydroelektrischen noch den Sauerstoffbädern eigen, auch dann nicht, wenn man durch Entwicklung mehrerer Packungen der Sauerstoffgeneratoren die Gefässcontraction und die Blutdrucksteigerung ebenso stark macht, wie bei Kohlensäurebädern. Es scheint mithin durchaus nicht ausgeschlossen, dass hier ein directes chemisches Reizmoment vorliegt. Man wird um-



somehr an diese Möglichkeit zu denken haben, als durch Winternitz (27) ja sehr wahrscheinlich gemacht ist, dass die Kohlensäure die Haut zu durchdringen vermag. Freilich darf auch hier nicht ausser Acht gelassen werden, dass die bei sehr langen kalten Wasserbädern in Gestalt der sogen. Reaction eintretende Hautröthung durch rein physikalische und nicht durch chemische Momente bedingt ist, dass also eine physikalische Erklärung auch hier nicht ausserhalb des Bereiches der Möglichkeit liegt. Starke mechanische Hautreizung, wie die durch eine Bürste erzielt werden kann, macht ja sehr leicht Hautröthung.

Zum Schluss noch die Aufklärung eines formalen Missverständnisses zwischen Senator und O. Müller: In der Stroth (20) hatte in seiner oben erwähnten Arbeit aus der Tübinger Poliklinik geschrieben, dass die von O. Müller im Jahre 1902 festgestellte Thatsache der ausschlaggebenden Wichtigkeit der absoluten Temperatur für die Wirkung von Kohlensäurebädern später gelegentlich unrichtig mit dem Namen der Senator-Frankenhäuser'schen Theorie bezeichnet worden sei. Senator schreibt nun neuerdings (14), es sei ihm „unerfindlich", wie man die Thatsache der Einwirkung differenter Temperaturen bei Kohlensäurebädern mit seiner Theorie der thermischen Contrastwirkung bei indifferenten Gasbädern verwechseln könne. O. Müller müsse doch um die In der Stroth'sche Arbeit gewusst haben. Darauf ist zu erwidern, dass selbstverständlich alle Arbeiten aus der Tübinger Poliklinik bis ins Detail von deren Leiter controlirt und redigirt sind. Aber gerade weil dem so ist, hat In der Stroth diese Bemerkung gemacht. Es ist uns in Tübingen nämlich ebenso „unerfindlich", wie Senator, dass eine solche Verwechselung aufkommen konnte; de facto ist sie aber geschehen, wenn auch nicht in Tübingen, wie Senator meint, sondern von anderer Seite. So schreibt z. B. Laqueur (28): „So grosse Wichtigkeit daher auch die Senator-Frankenhäuser'sche Theorie besitzt, welche die Wirkung der Kohlensäurebäder nur auf einen Contrast der kühlen Wassertemperatur und der als warm empfundenen Gasbläschentemperatur zurückführt, so sehr auch diese Theorie durch Untersuchungen von O. Müller und Strasburger bestätigt wird, die zeigten, dass die Intensität der Wirkung der Kohlensäurebäder mit der Abkühlung der Temperatur wächst u. s. w.," Nun, erstens hat weder O. Müller noch — soviel ich sehe — Strasburger je die Senator-Frankenhäuser'sche Theorie zu bestätigen beabsichtigt, und zweitens wäre das auch nicht gut möglich gewesen, da Müller's diesbezügliche Arbeit 2 Jahre vor der von Senator-Frankenhäuser erschienen ist. Aehnliche Missverständnisse, wie das Laqueur's sind schon früher, namentlich auch mündlich, vorgekommen, und darum hat In der Stroth seinen Passus geschrieben, den wir hiermit nochmals unterstreichen.

Zusammenfassend lässt sich über die Resultate meiner Untersuchungen Folgendes sagen:

1. Kohlensäurebäder von indifferenter Temperatur bewirken in Folge der sensiblen Reizung der Haut, ebenso wie andere Gasbäder und wie Wechselstrombäder, auf reflectorischem Wege eine leichte Contraction

der peripheren Arterien und dementsprechend auch eine geringfügige Blutdrucksteigerung. Die eintretende Hautröthung ist eine directe locale Reizwirkung der Kohlensäurebläschen auf die Capillaren, wie man sie auch bei anderen directen Reizen (mechanischen z. B. Reiben, Kratzen, chemischen z. B. Rubefacientien) beobachtet; ob sie durch einen physikalischen oder chemischen Reiz hervorgerufen wird, bleibt unentschieden.

Für den Widerstand, welchen das Herz im Gefässsystem findet, kommt es bekanntlich zu ganz überwiegendem Theil auf das Verhalten der Arterien an, der Capillarwiderstand wird nur auf $^1/_{12}$ des gesammten Widerstandes im Gefässsystem geschätzt. Demgemäss stellt auch schon das indifferent temperirte Kohlensäurebad trotz der eintretenden Hautröthung eine wenn auch nur leichte Mehrforderung für das Herz dar; es ist also eine Uebung und keine Schonung des Herzens.

2. Kohlensäurebäder von differenter Temperatur werden in ihrer Kreislaufwirkung vollständig von der absoluten Temperatur des Bades bestimmt; liegt diese unterhalb des Indifferenzpunktes, so contrahiren sich, wie unsere Bilder zeigen, die peripheren Arterien von Grad zu Grad stärker und zwar um fast genau die gleiche Zahl bei Anwenduug von Kohlensäure- wie von einfachen Wasserbädern. Die inneren Gefässe erweitern sich unter der eintretenden Blutdrucksteigerung compensatorisch ebenfalls gradatim mit sinkender Temperatur. Das Kohlensäurebad stellt mithin umso stärkere Mehrforderungen an das Herz, es übt dieses umso energischer, je kühler seine Temperatur ist. Ueberschreitet die Temperatur den Indifferenzpunkt nach oben, so tritt genau das Umgekehrte sein; von Grad zu Grad steigend erweitern sich die peripheren Gefässe mehr und mehr, unter der eintretenden Blutdrucksenkung contrahiren sich gradatim die inneren Stromgebiete. Erst bei höherer Temperatur (38, 39° und mehr) wird in Folge der enormen Steigerung der Herzthätigkeit durch die Hitze aus der Blutdrucksenkung allmählich wieder eine Steigerung. Kohlensäurebäder dicht oberhalb des Indifferenzpunktes setzen also die Ansprüche, die der Kreislauf an das Herz stellt, herab, sie schonen das Herz in gewissem Sinne.

3. Eine Anregung der Herzthätigkeit zum Auswurf vermehrter Schlagvolumina lässt sich im Kohlensäurebad bei allen nicht zu excessiven Temperaturen nachweisen. Im indifferent temperirten Kohlensäurebad wird das Schlagvolumen bei annähernd gleich bleibender Schlagfrequenz im mässig abgekühlten bei verminderter, im mässig erwärmten bei vermehrter Schlagfrequenz, gesteigert; dabei ist noch zu bemerken, dass Bäder oberhalb des Indifferenzpunktes schon durch ihre Temperatur allein steigernde Wirkung auf das Schlagvolumen ausüben, während sich das bei Bädern unterhalb des Indifferenzpunktes umgekehrt verhält. Die bei Indifferenztemperatur besonders deutlich hervortretende Steigerung des Schlagvolumens in Folge des Kohlensäurereizes wird demgemäss oberhalb des Indifferenzpunktes durch Addition mit der gleichsinnigen Wirkung des Wärmereizes noch vermehrt, unterhalb des Indifferenzpunktes aber durch Subtraktion der entgegengesetzten Wirkung des



Kaltreizes etwas vermindert werden, bis sie bei ganz tiefen Temperaturen schliesslich vollends paralysirt wird.

4. Eine empirische Grundlage für die Senator-Frankenhäuser'sche Theorie hat sich aus meinen Versuchen nicht ergeben, entsprechend dem ausserordentlich geringen Wärmeleitungsvermögen der Gase sind dieselben, wie jedem aus der praktischen Erfahrung bekannt ist, nur dann im Stande, einen wirklich deutlichen Temperaturreiz auszuüben, wenn sie sehr weitgehend different temperirt sind oder stark bewegt werden. Bei den relativ geringen Abständen der Temperatur der im Bade verwendeten Gase von ihrem Indifferenzpunkt kommt es, wie das Experiment gezeigt hat, weniger zu einer thermischen Reizwirkung contrastirender Art als vielmehr zu einer thermischen Isolation. Sowohl sehr kühle wie sehr warme Temperaturen werden in Folge des Gasmantels der Bäder leichter ertragen als bei Verwendung einfachen Wassers. Das physiologisch wirksame Moment bleibt aber immer die absolute Temperatur des fast 40 fach besser wärmeleitenden und darum kräftiger reizenden Wassers.

5. Unsere Untersuchungen beziehen sich ausschliesslich auf gesunde Menschen, nur an solchen lässt sich die normale und allgemein giltige Wirkung der Bäder feststellen. Sowohl Nervöse wie Kreislaufkranke können gelegentlich anderen Herz- und Gefässwirkungen durch die Bäder ausgesetzt sein. Im Allgemeinen werden freilich die leicht Kranken, die man ja überhaupt nur mit solchen Bädern behandelt, ähnlich reagiren wie die Gesunden.

Literatur.

1. Romberg, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefässe in Ebstein-Schwalbe's Handbuch. 1899.
2. Hensen, Deutsche med. Wochenschr. 1899.
3. O. Müller, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1902. Bd. 74.
4. Strasburger, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 82. 1905.
5. Senator und Frankenhäuser, Therapie der Gegenwart. 1904.
6. O. Müller, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 82. 1905.
7. O. Müller, Archiv f. Anatomie u. Physiologie, physiolog. Abtheilung. 1904.
8. E. Weber, Archiv f. Anatomie u. Physiologie, physiolog. Abtheilung. 1907.
9. Kommerell, Zeitschr. f. Balneologie, Klimatologie u. Kurorthygiene. 1910.
10. Strasburger, Einführung in die Hydrotherapie u. Thermotherapie. Jena 1909.
11. Schlayer, Zentralbl. f. Physiologie. Bd. 20.
12. Levy, Zeitschr. f. klin. Med. 1897. S. 321. — Archiv f. d. gesammte Physiologie. 1897. S. 447.
13. O. Müller, zusammen mit Veiel, Berichte der Naturforscherversammlung. Cöln 1908.
14. Senator und Schnütgen, Deutsche med. Wochenschr. 1909.
15. Frank, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 28, 49 u. 50.
16. Lommel, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1903. Bd. 78.
17. Vagt, Med. Klinik. 1909.
18. Eychmüller, Berliner klin. Wochenschr. 1909.



19. Geissler, Münchener med. Wochenschr. 1908. No. 2.
20. In der Stroth, Therapeutische Monatshefte. 1909.
21. Liwschütz, Zeitschr. f. experiment. Pathologie u. Therapie. 1907.
22. Veiel, Münchner med. Wochenschr. 1909.
23. Kauchers, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. 1892.
24. Hegglin, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 26. 1894.
25. Grossmann, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 32. S. 219 u. 501.
26. Sarason, Deutsche med. Wochenschr. 1904.
27. Winternitz, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 72.
28. Laqueur, Zeitschr. f. experiment. Pathologie u. Therapie. 1909.

VIII.

Aus der medicinischen Klinik in Greifswald (Prof. Dr. Steyrer).

Ueber den Einfluss der Milz auf die Magenverdauung.

(Zugleich ein Beitrag zur Methodik der Pepsinuntersuchung.)

Von

Privatdocent Dr. **Oscar Gross,** Oberarzt der Klinik.

(Mit 2 Curven im Text.)

Es giebt wenig Organe im menschlichen Körper, über deren Bedeutung soviel discutirt wurde, wie über die der Milz, ohne dass man aber zu wirklich greifbaren Resultaten in dieser Beziehung gelangt wäre. Der ganze Bau des Organs und seine Grösse schienen darauf hinzuweisen, dass man es mit einem Gebilde zu thun hat, das für die Blutbereitung unentbehrlich ist. Dem widerspricht schon die experimentelle Forschung, die zeigte, dass Milzexstirpation von Thieren ohne weiteres vertragen wird, und dass Thiere auch ohne Milz jahrelang zu leben im Stande sind. Diese Erfahrung der experimentellen Forschung hat sich dann später die praktische Chirurgie zu Nutze gemacht, indem sie es wagte, auch Menschen, die durch äussere Gewalteinwirkungen schwere Verletzungen und Rupturen der Milz erlitten hatten, sowie bei Tumoren und Stieldrehungen die Milz zu exstirpiren und sie so vom sicheren Tode zu erretten. Derartige Berichte liegen in der Litteratur in grosser Menge vor, und es dürfte heute keinem Zweifel unterliegen, dass auch der Mensch ohne Milz sehr wohl leben kann. Dem Bau nach ist ja die Milz eine Lymphdrüse, und es liegt daher die Annahme nahe, dass bei Fehlen dieses grossen Organs die kleineren Lymphdrüsen und das lymphatische Gewebe in den Organen vicariirend für die Milz eintreten und deren Functionen übernehmen können. Es würde zu weit führen, wenn ich auf alle die Untersuchungen eingehen wollte, die sich mit dem Blutbefund milzexstirpirter Thiere und Menschen befasst haben. Aus allen diesen Untersuchungen geht hervor, dass nach der Milzexstirpation eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen im Blut zu Stande kommt, die vor allem auf das Conto der Lymphocyten zu setzen ist, dass ferner nach längerer Zeit eine Vermehrung der eosinophilen Leukocyten eintritt. Und zwar tritt nach Hartmann und Vaquez nach 4—8 Wochen eine Lymphocytose ein, die verschieden lange Zeit anhalten kann. Die Eosinophilie tritt erst nach mehreren Monaten auf. Aber auch eine Einwirkung der Milz auf die Verdauungsdrüsen wurde schon frühzeitig fest-

gestellt. Der erste, der eine derartige Beziehung und zwar auf die Bauchspeicheldrüse aussprach, war Moritz Schiff. Er glaubte, dass, während normalerweise die Bauchspeicheldrüse das in ihr vorhandene Ferment als wirksames Trypsin producirte, milzexstirpirte Thiere nur die unwirksame Vorstufe des Trypsins, also ein Trypsinogen, secernirten. Dieses Trypsinogen sollte dann erst später im Darmkanal, wie er glaubte, durch Luft in wirksames Enzym übergeführt werden. Diese von Schiff aufgestellte und von Herzen weiterhin verfochtene Anschauung wurde von späteren Autoren bestritten und schien völlig verlassen zu sein, bis im Jahre 1897 durch die Untersuchungen von Gachet mit Hilfe einer besonders erdachten Versuchsanordnung der Beweis erbracht wurde, dass die Untersuchungsresultate Schiff's in der That gerechtfertigt waren. Gachet konnte nachweisen, dass milzexstirpirte Thiere nur ein Trypsinogen producirten, das erst im Darmkanal in Trypsin umgewandelt wird. Er konnte so die Resultate Schiff's bestätigen, wenn wir auch heute wissen, dass die Activirung des Trypsins auf andere Weise als durch Lufteinwirkung zu Stande kommt. So wissenschaftlich interessant nun diese Beobachtungen sind, so haben sie doch practisch eine geringere Bedeutung, weil eben auch beim Fehlen der Milz die Activirung des Ferments doch von statten geht, und so die volle Wirkung erzielt wird. Später zeigten dann zwei italienische Autoren, Tarulli und Pascucci, bei Thieren, dass die Milz auch auf die Magenverdauung einen Einfluss ausübt. Sie konnten zeigen, dass bei milzexstirpirten Thieren die eiweissverdauende Kraft des Magens abgeschwächt war, dass nach Verabreichung eines Aufgusses von hyperämisch geschwollener Milz, d. h. einer während der Verdauungsperiode entnommenen Milz, das Verdauungsvermögen für einige Zeit gesteigert wird. Lo Monaco und Tarulli zeigten weiterhin, dass im Infus hyperämisch geschwollener Milz, ein dem Propepsin ähnliches Zymogen vorhanden ist, das mit Salzsäure peptische Eigenschaften entfaltet. Luciani, in dessen Laboratorium diese auf dem internationalen Physiologencongress zu Turin im Jahre 1901 kurz mitgetheilten Untersuchungen ausgeführt wurden, nimmt an, „dass die Milz während der Thätigkeit des Magens eine pepsinogene Substanz bildet, die in den Kreislauf gebracht und von den Magendrüsen absorbirt, die Menge des von diesen secernirten Pepsins steigert.“ Sollte sich diese Behauptung bestätigen, so darf man wohl mit Recht annehmen, dass wir es bei der Milz mit einem Organ zu thun haben, das für die Verdauungsvorgänge im Körper von allergrösster Wichtigkeit ist. Es ist natürlich, dass wir die an Thieren gemachten Versuche nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen können, und es erschien mir eine für die Verdauungsphysiologie ausserordentlich wichtige Frage, ob auch beim Menschen ein Einfluss der Milz auf die Magenverdauung besteht. Zur Lösung dieser Frage benutzte ich einen jungen Menschen, der einen Hufschlag in die linke Seite bekommen hatte, und der mit den Erscheinungen einer Milz- oder Leberruptur in die Chirurgische Klinik zu Greifswald kam. 10 Stunden nach der Verletzung wurde der Patient von Herrn Dr. Hoffmann operirt und es zeigte sich in der That eine schwere Ruptur der Milz. Die Milz wurde



exstirpirt und der Patient wurde geheilt entlassen. Bei der dann zu Versuchszwecken erfolgten Aufnahme in die Medicinische Klinik war die Bauchwunde geheilt, der Patient fühlte sich vollkommen wohl. Zunächst hielt ich es für gerechtfertigt zu untersuchen, ob sich bei dem Patienten ein Einfluss der Milzexstirpation auf die Trypsinverdauung geltend gemacht hatte. Dabei gebrauchte ich eine doppelte Versuchsanordnung, und zwar so, dass ich dem Patienten nach Verabreichung eines Boldireff'schen Oelfrühstücks nach den Angaben Volhard's den Magen nach $^3/_4$ Stunden ausheberte und den Inhalt mit Hilfe der von mir zuerst angegebenen Methode der Trypsinuntersuchung mit Hilfe von Kasein untersuchte. Ferner untersuchte ich den Stuhl des Patienten nach der von Koslowski und mir ausgearbeiteten Methode der Stuhluntersuchung auf tryptisches Ferment.

Nach beiden Anordnungen fand ich aber stets eine vollkommen normalkräftige Verdauung des Stuhls, resp. des zurückgeströmten Duodenalsaftes. Dies widerspricht ja auch durchaus nicht den Anschauungen Schiff's und seiner Anhänger, die ja nur annehmen, dass die Bauchspeicheldrüse milzexstirpirter Thiere Trypsinogen producire, das erst später in das wirksame Ferment umgewandelt wird.

Vor Allem aber suchte ich zu erfahren, ob durch die Milzexstirpation ein Einfluss auf die Magenverdauung ausgeübt würde, resp. ob sich hierbei Abweichungen von der Norm zeigten, d. h. ob sich hier Verhältnisse bemerkbar machten ähnlich denen, die Tarulli und Pascucci am Thier gefunden hatten. Aber ehe ich auf die Resultate dieser Untersuchungen eingehe, möchte ich mit wenig Worten auf meine Versuchsanordnung und Untersuchungsmethode zu sprechen kommen.

Im Jahre 1907 veröffentlichte ich eine Abänderung meiner Trypsinuntersuchungsmethode, mit Hilfe deren man rasch und einfach eine Verdauungsflüssigkeit auf peptisches Ferment untersuchen kann. Man geht dabei so vor, dass man sich eine 1 promillige Lösung von Caseinum purissimum Grübler herstellt, die 4 pM. Salzsäure enthält. Man bekommt so eine leicht getrübte Flüssigkeit, die in der dünnen Schicht des Reagensglases nur noch einen geringen Grad von Trübung besitzt. Bringt man nun in eine Serie von Reagensgläsern, deren jedes 10 ccm dieser auf 40° vorgewärmten Lösung enthält, steigende Mengen der zu untersuchenden Verdauungsflüssigkeit und setzt nach einer bestimmten Zeit, z. B. $^1/_4$ Stunde, zu jedem der Gläser einige Tropfen einer concentrirten Lösung von Natriumacetat zu, so entsteht in den Gläsern, in denen das Casein noch nicht verdaut ist, eine Trübung, während die andern klar bleiben. Aus der Menge Magensaft, die nothwendig ist, um in einer bestimmten Zeit alles Casein zu verdauen, lassen sich Schlüsse auf die peptische Stärke des Mageninhaltes ziehen. Bezüglich der Einzelheiten der Ausführung der Methode verweise ich auf meine frühere Mittheilung.

Man hat es nun als einen Fehler dieser Methode betrachtet, dass die Caseinlösung nicht vollkommen klar ist und dass das Entstehen einer Trübung bei Natriumacetatzusatz in der schon an sich trüben Flüssigkeit schwer zu erkennen sei. Wenn es auch bei einiger Uebung ohne Weiteres



gelingt, die Verdauungsgrenzen festzustellen, besonders wenn man in einem besonderen Röhrchen etwas von der ursprünglichen Lösung zum Vergleich nebenan hält, und bei gleich hohem Stand der Flüssigkeit von oben in die Gläschen sieht, so muss ich doch zugeben, dass für einen Ungeübten anfangs einige Schwierigkeiten entstehen können. Ich habe mich daher entschlossen, meine Methode zu modificiren, sodass es nunmehr gelingt, die geringste Trübung ohne Schwierigkeiten nachzuweisen. Die dazu nöthige Caseinlösung ist dieselbe wie bei der früheren Methodik, nur dass man zu 1 Liter der Lösung 1 oder 2 Tropfen einer 1 proc. Phenolphthalein-Lösung zusetzen kann, sodass eine Alkalescirung der Flüssigkeit durch einen leichten rothen Schein sofort erkennbar ist. Die Verdauungsproben werden genau so angesetzt wie früher, jedoch habe ich die Endreaction geändert. Um die Verdauung zu unterbrechen und die Verdauungsgrenze festzustellen, setze ich zu jedem der Gläschen einige Tropfen einer 10 proc. Natronlauge bis zur Alkalescenz zu. Diese giebt sich nicht nur an der leichten Rothfärbung (in Folge des ev. Phenolphthaleinzusatzes), sondern auch daran zu erkennen, dass der Inhalt der Gläschen sofort klar wird. Die entstehende alkalische Caseinlösung ist klarer als die salzsaure Lösung. Ich habe also jetzt eine alkalische Lösung von Casein, und habe so die Bedingungen hergestellt wie ich sie bei meiner Methode für Trypsinuntersuchungen habe. Säure ich jetzt mit verdünnter Essigsäure, die in diesem Falle wegen der stärkeren Alkalescenz 10 proc. genommen wird, vorsichtig an, so fällt in den Gläschen, in denen noch unverdautes Casein vorhanden ist, das Casein als eine trübe Wolke aus, während in den Gläschen, in denen alles verdaut ist, der Inhalt klar bleibt. Diese Modification der Methode hat den Vortheil der leichten Erkennbarkeit; es ist jedoch zu bedenken, dass die Endreaction eine andere ist als bei der früher angewandten Methode, und dass demnach die als Indicator entstehenden Trübungen bei beiden Methoden nicht ohne Weiteres zu vergleichen sind. Da bei der Ausfällung der alkalisch gemachten Caseinlösung mit Essigsäure noch Trübungen entstehen, wenn diese bei der Natriumacetatfällung nach salzsaurer Caseinlösung nicht mehr erkennbar sind, so müssen — da demnach die Verdauung eine längere Zeit beansprucht — bei der erstgenannten Methodik die Werthe tiefer liegen, als bei der alten Versuchsanordnung. Ich bezeichnete als die Einheit der verdauenden Kraft die peptische Wirkung, die in 15 Minuten die 10 ccm Caseinlösung so verdauten, dass auf Zusatz des essigsauren Natriums eine Trübung nicht mehr nachzuweisen war, d. h. nach der Modification, wenn nach Alkalescirung auf Essigsäurezusatz eine Trübung ausbleibt.

In dem $^3/_4$ Stunden nach Darreichung eines sogenannten Boas-schen trockenen Probefrühstücks ausgeheberten Mageninhalt fand ich unter normalen Umständen eine verdauende Kraft des Mageninhalts derart, dass 1 ccm des Filtrates eine verdauende Kraft von 20—30 Einheiten besass. Nach der Umänderung des Verfahrens findet man Normalwerthe in 5—10 Einheiten (E) für 1 ccm Magensaftfiltrat.

Zum Vergleich mag das folgende Resultat eines nach beiden Anordnungen vorgenommenen Versuches dienen:



Versuch I.

Mageninhalt eines normalen Menschen nach Boas'schem trockenem Probefrühstück:

Freie HCl 28
Gesammt-Acidität 45

A. Fällung mit essigsaurem Natrium.

Glas No.	Caseinlösung	Magensaft
1	10 ccm	0,01 ccm
2	10 „	0,02 „
3	10 „	0,03 „
4	10 „	0,04 „
5	10 „	0,05 „

Nach 15 Minuten Zusatz von Natriumacetat zu der Caseinlösung. Es entsteht eine Trübung in Glas 1, 2 und 3. Glas 4 und 5 bleiben klar.

Folglich haben 0,04 ccm des Mageninhaltes die Caseinlösung so verdaut, dass die Endreaction nicht mehr eintritt. 1 ccm des Mageninhaltes hat daher eine verdauende Kraft von 25 Einheiten.

B. Nach 15 Minuten Alkalesciren mit Natronlauge und Ansäuern mit Essigsäure.

Glas No.	Caseinlösung	Magensaft
1	10 ccm	0,1 ccm
2	10 „	0,2 „
3	10 „	0,3 „
4	10 „	0,4 „
5	10 „	0,5 „

Nach 15 Minuten entsteht bei der Endreaction in Glas 1 eine Trübung, 2, 3, 4, 5 und 6 bleiben klar.

1 ccm des Mageninhalts hatte also eine verdauende Kraft von ca. 5 Einheiten. Hat man so die Werthe der ganzen Einheiten gefunden, so ergiebt ein zweiter Versuch mit Abstufungen von 0,01 ccm Mageninhalt die genaueren Werthe.

Glas No.	Caseinlösung	Magensaft
1	10 ccm	0,10 ccm
2	10 „	0,11 „
3	10 „	0,12 „
4	10 „	0,13 „
5	10 „	0,14 „
6	10 „	0,15 „
7	10 „	0,16 „
8	10 „	0,17 „
9	10 „	0,18 „
10	10 „	0,19 „
11	10 „	0.2 „

In 15 Minuten hat Glas 9 verdaut, also 0,18 ccm haben 1 Einheit; 1 ccm hat also 5,6 Einheiten.

Der am 13. 4. 09 milzexstirpirte Patient wurde am 27. 5. 09. in die medicinische Klinik aufgenommen. In der Linea alba befand sich eine lineäre Hautnarbe, Bauchhernie war nicht vorhanden.

Nüchtern war der Magen leer, nach Ewald'schem Probefrühstück wurde ein Mageninhalt ausgehebert, an dem sofort die schlechte Amylorrhexis trotz normaler Salzsäurewerthe (freie HCl 32, Gesammtacidität 47) auffiel. Nachdem einige Vorversuche bereits die geringe peptische Wirkung des Mageninhalts gezeigt hatten, ergab dessen Untersuchung nach Boas'schem Probefrühstück nachstehende Werthe: Dabei betrug die freie HCl 40, die Gesammtacidität 55, zeigte also ganz normales Verhalten.

Versuch I.

Glas No.	Caseinlösung	Mageninhalt
1	10 ccm	0,5 ccm
2	10 „	1,0 „
3	10 „	2,0 „
4	10 „	3,0 „
5	10 „	4,0 „
6	10 „	5,0 „

Genauere Untersuchung.

Glas No.	Caseinlösung	Mageninhalt
1	10 ccm	4,0 ccm
2	10 „	4,1 „
3	10 „	4,2 „
4	10 „	4,3 „
5	10 „	4,4 „
6	10 „	4,5 „
7	10 „	4,6 „
8	10 „	4,7 „
9	10 „	4,8 „
10	10 „	4,9 „
11	10 „	5,0 „

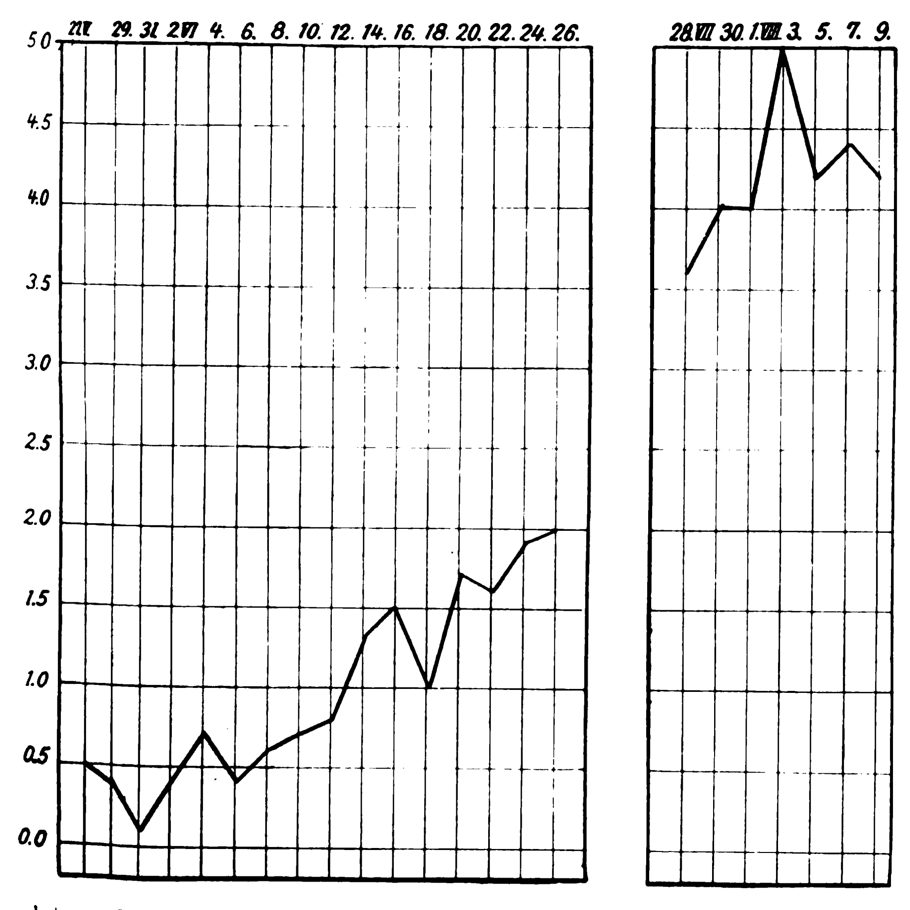
Nach 15 Minuten wurde nun alkalescirt, dann mit Essigsäure angesäuert. Glas 1—5 war trübe, Glas 6 blieb klar, 5 ccm des Mageninhaltes besassen also die peptische Kraft einer Einheit, 1 ccm demnach nur 0,2 Einheiten. Die genauere Untersuchung zeigte ebenfalls, dass der Werth bei 5,0 lag, indem nach 15 Minuten Gläschen 11 nach Ansäuern klar blieb, Gläschen 10 aber noch eine minimale Trübung zeigte.

Im Laufe der nächsten Zeit wurde nun jeden zweiten Tag eine Untersuchung des Mageninhaltes auf Pepsin vorgenommen. Die Grenzen wurden jedesmal für $^1/_{10}$ ccm Mageninhalt bestimmt.

Es zeigte sich nun die ausserordentlich interessante Thatsache, dass die Pepsinverdauung in hohem Grade herabgesetzt war. Während wir gewohnt sind, normaler Weise Werthe zu be-

kommen, die bei verschiedenen Individuen zwischen 5—10 Pepsineinheiten schwanken, erhielten wir zunächt Werthe, die zwischen 0,5 und 1 Einheit lagen. Aber bei weiterer Beobachtung konnte ich die Erfahrung machen, dass die Werthe stetig, wenn auch langsam wuchsen. Mitunter konnten zwar Remissionen beobachtet werden, die jedoch niemals anhielten; stets stieg dann der Werth für die Stärke der Pepsinverdauung wieder. Am 3. Beobachtungstag sank die Stärke der Pepsinverdauung auf 0,1, einen Werth, den ich bisher nur bei ganz schweren Formen des Magencarcinoms mit Betheiligung der ganzen Magenwand zu beobachten Gelegenheit hatte. Ein so tiefer Werth wurde auch später niemals wieder beobachtet. Den weiteren Verlauf der Pepsinsecretion zeigt am besten die nachstehende Curve. Wir sehen den anfänglich 0,5 Einheiten


Curve 1.



betragenden Werth allmählich auf 2 Einheiten anwachsen. Und wenn auch diese Steigerung zunächst nicht sehr in die Augen springt, zumal ja auch normaler Weise Schwankungen vorkommen, so ist er doch unverkennbar. Jedenfalls war, als der Mann am 26. VI. das Krankenhaus verliess, die Pepsinstärke noch eine ausserordentlich niedrige. Wir haben also hier ganz analoge Verhältnisse vor uns, wie sie Tarulli und Pascucci beim Thier gefunden haben.



Wie erwähnt, verliess der Pat. am 26. VI. das Krankenhaus und dadurch mussten die Versuche unterbrochen werden. Am 28. VII., also einen Monat nach der 1. Entlassung, wurde er dann wieder aufgenommen und ich fand nun Pepsinwerthe, die wesentlich höher lagen, als bei der Entlassung. Am ersten Tage der Untersuchung fand ich 3,6 Einheiten, nach einigen Tagen fand ein Anstieg auf 5 Einheiten statt, dann trat wieder eine geringe Senkung ein. Die Werthe, die ich jetzt feststellen konnte, näherten sich aber schon dem Normalen, resp. erreichten deren untere Grenze.

Am 10. VIII. wurde Pat. dann abermals entlassen. Nach 7 Wochen hatte ich Gelegenheit, nochmals eine Untersuchung des Mageninhalts vorzunehmen. Mitte December 1909 abermals und bei diesen beiden letzten Malen zeigte es sich, dass nunmehr die Pepsinwerthe vollkommen normale Höhe hatten. Der Werth betrug das eine Mal 9, das andere Mal 7,3 Einheiten.

Um den Untersuchungsbefund der peptischen Verdauungskraft, die am besten aus beiliegender Curve ersichtlich ist, noch einmal zusammenzufassen, so fanden wir 4 Wochen post operationem eine wesentliche Verminderung der peptischen Kraft nach Probefrühstück. Ueber die Zeit zwischen Operation und Aufnahme in die Klinik liegen Resultate nicht vor. Wir fanden dann ferner ein stetiges Ansteigen der Pepsin verdauenden Kraft, so dass nach 3 Monaten post operationem bereits die untere Grenze normaler Werthe erreicht wurde. Bei einer nach ca. 5 Monaten und einer nach ca. 7 Monaten wiederholten Untersuchung konnten ganz normale Werthe festgestellt werden.

Wie müssen wir uns nun ein derartiges Verhalten, d. h. zunächst die Verminderung der peptischen Kraft des Mageninhaltes erklären?

Wir wissen, dass das Pepsin des Magens sowohl in den Fundus- als auch in den Pylorusdrüsen gebildet wird, wenn dabei auch den Fundusdrüsen die Hauptrolle zufällt. Wir finden dabei Veränderungen, wie wir sie in ähnlicher Weise auch an anderen Drüsen zu sehen gewohnt sind. Wir sehen, wie die Untersuchungen Heidenhain's gelehrt haben, während der Hauptperiode in den Drüsen eine körnige Substanz auftreten. Diese Körnchen bestehen aus dem Zymogen des Pepsins, d. h. dessen inactiver Vorstufe, dem sog. Propepsin (Schiff) oder Pepsinogen. Das Propepsin, das im Gegensatz zu dem Pepsin die Eigenschaft besitzen soll, durch Alkalien nicht zerstört zu werden, wird durch die Anwesenheit von Salzsäure in das active Ferment verwandelt. Ueber die Art und Weise, wie sich nun im Magen das Pepsinogen in Pepsin verwandelt, wissen wir noch sehr wenig und es ist nicht unwahrscheinlich, dass dabei die Milz eine wichtige Rolle spielt. Wir haben bereits oben die älteren Versuche von Schiff und Herzen und die neueren Versuche von Gachet erwähnt, die bewiesen, dass bei Fehlen der Milz im Pankreas nur ein Protrypsin gebildet wird, das sich erst später im Darmkanal in wirksames Ferment verwandelt, während bei vorhandener Milz im Pankreas selbst ein actives Trypsin nachweisbar ist.

So war auch schon vor langer Zeit von Baccelli (cit. n. Luciani) die Ansicht ausgesprochen worden, dass zwischen der in der Verdauungs-



zeit angeschwollenen **Milz und der Verdauung des Magens** ein enger Zusammenhang besteht. Es sollten dabei ähnliche Verhältnisse herrschen, wie wir dies für das Trypsin kennen gelernt haben. Dass in der That ein Zusammenhang besteht, wurde durch die im Lucianischen Laboratorium ausgeführten und oben erwähnten Versuche Tarulli's und Pascucci's bewiesen, die zeigen konnten, dass die Milzexstirpation das Verdauungsvermögen des Magens herabsetzt, dass durch Darreichung eines Infuses hyperämisch geschwollener Milz das Verdauungsvermögen für längere Zeit gesteigert wird. Ein Infus der nüchtern exstirpirten Milz blieb ohne Einfluss. Man muss also annehmen, dass sich in der hyperämisch geschwollenen Milz eine pepsinogene Substanz befindet, die im Stande ist, die Pepsinproduction selbst anzuregen, oder aber, dass in der Milz eine zur Activirung des Propepsins nothwendige, noch unbekannte Componente gebildet wird und dass ohne diese Componente, die ja dann als ein Theil des fertigen Pepsins anzusehen wäre, eine Activirung auch bei Vorhandensein der Salzsäure unmöglich ist. Auch für den Menschen müssen wir entsprechende Verhältnisse annehmen, dass sich nämlich in der Milz eine pepsinogene Substanz bildet, die durch den Blutkreislauf in den Magen gelangt, um bei ihm eine wichtige Thätigkeit zu entfalten.

Auf den ersten Blick erschiene es ja nun auch nicht unmöglich, dass die Ursache der Pepsinverminderung nur durch mechanische Verletzung von Nerven in Folge der Operation bedingt sei. Aber dem widerspricht nicht nur die Thatsache, dass auch nach grossen Magenoperationen beim Menschen eine Verminderung des Pepsins nicht festgestellt wurde, als auch, dass beim Hunde bei Anlegung eines sogenannten kleinen Magens eine Verminderung des Pepsins nicht statthat. Ich glaube daher, dass wir die Verminderung der Pepsinsecretion nach Milzverlust nur so erklären können, dass, wie es ja auch die enge Gefässverbindung zwischen Magen und Milz wahrscheinlich macht, normaler Weise in der Milz Substanzen gebildet werden, die auf die Pepsinproduction einen specifischen Einfluss ausüben, dass aber beim Fehlen dieser Substanzen nach Entfernung der Milz die Pepsinproduction sistirt. Dafür sprechen ferner die erwähnten Versuche von Tarulli und Pascucci, dass bei milzexstirpirten Hunden durch Eingiessen eines Infuses hyperämisch geschwollener Milz die Pepsinproduction wieder gehoben wird. Versuche, die wir aus naheliegenden Gründen beim Menschen nicht vornehmen konnten. Eine zweite Frage, die wir uns vorlegen müssen, ist die, warum hingegen nach Verlauf mehrerer Monate wieder ein langsames Ansteigen der Pepsinwerthe gefunden wurde, bis endlich normale Werthe und damit der status quo ante hergestellt ist. Dem scheinen ja die Versuchsresultate Tarulli's und Pascucci's zu widersprechen, die ein späteres Ansteigen der Pepsinwerthe nicht beobachteten, soweit mir dies aus der mir zugänglichen Literatur ersichtlich ist. Aber aus den kurzen Angaben Luciani's scheint hervorzugehen, dass sie ihre Beobachtungen nur über eine relativ kurze Zeit fortgesetzt haben.

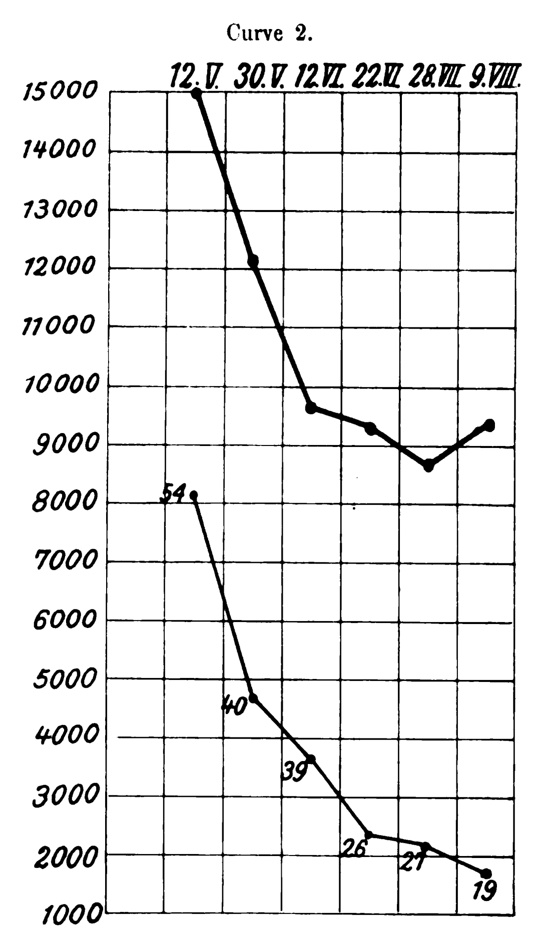
Eine Erklärung für das Wiederansteigen scheint uns der Blutbefund zu geben (s. Curve und Tabelle). Wir sehen nach der Operation eine Vermehrung der weissen Blutelemente auf 15000 eintreten und eine





Besichtigung des Blutbildes und eine Auszählung der vorhandenen Formen weisser Blutkörper zeigt uns, dass die Zahl der polynucleären Leukocyten normal ist, dass dagegen die Zahl der Lymphocyten eine wesentliche Vermehrung zeigt, so dass über 50 pCt. aller weissen Blutkörper auf das Conto der Lymphocyten zu setzen ist. Dieser Befund deckt sich im Wesentlichen mit dem anderer Untersucher. Ebenso finden wir dann einen allmählichen Abfall der Lymphocytenwerthe und damit der Leukocyten überhaupt, so dass schliesslich, ungefähr zu derselben Zeit, zu der die Pepsinsecretion wieder normal geworden ist, auch das Blut wieder ein normales Bild zeigt. Wir können zunächst den Schluss daraus ziehen, dass die Splenektomie einen Reiz auf die Lymphdrüsen ausübt und sie zu vermehrter Lymphocytenbildung anregt. Wir müssen den Zweck dieser vermehrten Thätigkeit in einem vicariirenden Eintreten der Lymphdrüsen für die verloren gegangene Milz erblicken. In der That wissen wir ja auch, dass es nach der Entfernung der Milz zu einer Hyperplasie der Lymphdrüsen kommt, die eben ihren Ausdruck in einer Lymphocytose findet. Die Lymphdrüsen übernehmen die Arbeit der

Curve 2.



Die obere Curve zeigt die Gesammtzahl der Leukocyten, die untere die der Lymphocyten im Cubikmillimeter. Die beigedruckten Zahlen zeigen den Procentgehalt an Lymphocyten an.



	Datum					
	12. V. 09	30. V. 09	12. VI. 09	22. VI. 09	28. VII. 09	9. VIII. 09
Leukocyten im cmm	15 000	12 100	9 600	9 300	8 700	9 400
Zahl d. ausgezählten	594	603	614	420	395	460
Polynucleäre:						
neutrophile . .	240	324	339	284	274	340
eosinophile. . .	28	20	32	20	7	28
basophile . . .	6	7	1	3	2	2
Mononucleäre:						
grosse einkernige	—	10	2	4	5	2
Lymphocyten . . (Myelocyten)	320	242	240	109	107	88
Lymphocyten i. cmm	8 100	4 810	3 744	2 418	2 349	1 786
pCt. Lymphocyten .	54	40	39	26	27	19
pCt. eosinophile Leukocyten . .	4,9	3,3	5	4,8	1,8	6

ihnen ja auch anatomisch sehr nahe stehenden Milz und so übernehmen sie auch die ihnen ursprünglich fremde oder wahrscheinlicher ihnen nur in untergeordnetem Maasse eigene Production einer pepsinogenen Substanz. Wenn sie dies auch von vornherein nicht in vollem Maasse thun, so wird allmählich eine Art von Gewöhnung eintreten und es wird wieder zu vollkommen normalen Verhältnissen kommen. Mit anderen Worten: Es wird das Blutbild wieder normal werden und die in der Pepsinproduction zum Ausdruck kommende Bildung der pepsinogenen Substanz geschieht wieder in vollem Umfange.

Gegen die Annahme, dass etwa die Lymphocytose die Ursache der Verminderung des Pepsins sei, etwa der Art, dass in den Lymphocyten vorhandene Substanzen die Pepsinbildung hinderten, spricht der Umstand, dass man auch bei excessivster Vermehrung der Lymphocyten, wie man sie bei Lymphämieen und bei manchen Formen der Leukämie findet, die Pepsinsecretion in keiner Weise gestört ist. Ferner könnte bei milzexstirpirten Thieren durch Einführen eines Infuses der hyperämisch geschwollenen Milz niemals die Pepsinsecretion wieder gehoben werden.

Wir sehen also, wenn ich noch einmal kurz die Resultate dieser Untersuchung zusammenfasse, dass nach der Milzexstirpation beim Menschen die Pepsinsecretion fast vollkommen versiegt, um ganz langsam und stetig ihre normale Höhe wieder zu erreichen. Gleichzeitig sehen wir das Auftreten einer Lymphocytose, die in demselben Verhältniss, wie die Pepsinsecretion steigt, zur Norm abfällt.

Leider stand mir nur der eine Fall von Milzexstirpation zur Verfügung und es dürfte für unsere Kenntniss über die Pepsinsecretion nicht unwichtig sein, die Frage der Pepsinverhältnisse nach Milzentnahme



weiterhin zu prüfen und zu sehen, ob sich die geschilderten Verhältnisse in allen Fällen constatiren lassen. Weitere experimentelle Untersuchungen sollen den Einfluss der Milz auf die Pepsinproduction feststellen.

Literatur.

1. Gachet, Du rôle de la rate. Thèse de Bordeaux. 1897.
2. Gross, Die Wirksamkeit des Trypsins und eine einfache Methode zu ihrer Bestimmung. Arch. f. exp. Pathol. u. Therap. 1907. LVIII. S. 157.
3. Derselbe, Die Wirksamkeit des Pepsins und eine einfache Methode zu ihrer Bestimmung. Berliner klin. Wochenschr. 1908. No. 13.
4. Derselbe, Zur Funktionsprüfung des Pankreas. Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 16.
5. Hartmann und Vaquez, Les modifications du sang après la splénectomie. Compt. rend. de la soc. de biol. Sér. X. IV. 1897.
6. Herzen, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1877. Bd. XV. S. 435. Pflüger's Archiv. 1883. Bd. XXX. S. 295. Semaine médicale. 1887. Archiv d. Physiol. 1894.
7. Hoffmann, Beitrag zu den subcutanen Milzrupturen. Beitr. zur klin. Chir. LXIII. H. 3.
8. Koslowsky, Der Nachweis des Trypsins in den Fäces und seine diagnostische Bedeutung. Inaug.-Diss. Greifswald 1909.
9. Luciani, Physiologie des Menschen. Bd. II. Jena 1906.
10. Schiff, Ueber die Function der Milz. Schweizer Zeitschr. f. wissenschaftl. Med. 1862. Archiv f. Heilkunde. 1862.



IX.

Das Sauerstoffbedürfniss der Gewebe bei der Entzündung und im Fieber.

Von

Dr. **V. Schlaepfer.**

Die grosse Meinungsverschiedenheit der Autoren über die Rolle, die die Oxydationsprocesse im Fieber spielen, legte den Gedanken nahe, das Problem von einem anderen Gesichtspunkte aus, mit anderer Methodik der Lösung näher zu bringen.

Der gewählte Weg war, im Unterschied zu den üblichen chemischen Methoden, die sogen. vitale Gewebsfärbung, die Ehrlich[1]) in genau umschriebener Form in die experimentelle Pathologie einführte.

Wenn dieses Verfahren auch kein exact quantitativ chemisches Arbeiten erlaubt, so dürfte doch ihre qualitative Werthigkeit durch die Arbeiten von Barcroft[2]), Bernstein[3]), Ehrlich[4]) und Herter[5]) genügend erwiesen sein. Der Heffter'sche[6]) Einwand gegen diese Methode, wonach in ihr kein Indicator für die Gewebeathmung zu sehen sei, wird dadurch in diesem Falle entkräftet, als diese Färbung durch CyH sistirt wird[7]), was nach Heffter die einzige Vorbedingung dafür ist, dass ihr vitale Bedeutung zukommt, d. h. dass sie an das Leben gebunden ist.

Die Methode besteht des Näheren darin, dass nach dem Beispiele Ehrlich's Thieren möglichst ungiftige Farbstoffe intravenös injicirt werden, die leicht reducirbar sind und im reducirten Zustande entweder anders gefärbt oder farblos sind, sogen. Leukoverbindungen, wie in diesem Fall, wobei das Neutralroth schwerer reducirbar ist als Methylenblau.

---

1) Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfniss der Organismen. Berlin 1885.

2) Barcroft, Die Lehre vom Blutgaswechsel in den verschiedenen Organen. Ergebnisse der Physiologie. 1908. S. 699—794.

3) Bernstein, s. Barcroft, S. 756.

4) Ehrlich, l. c.

5) Herter, Ueber die Anwendung reducirbarer Farbstoffe beim Studium der Vertheilung von Giften und ihre Wirkung auf die Zellthätigkeit. Hoppe-Seyler's Zeitschrift f. physiolog. Chemie. 42. Bd. S. 493—505.

6) Heffter, Die reducirenden Bestandtheile der Zellen. Med. naturwissensch. Archiv. 1. Bd. 1. Heft.

7) Herter, l. c.

Diese Farbstoffe zeigen das Reductionsbestreben der Gewebe dadurch an, dass sie sich in geringerem oder höherem Grade anders färben.

Da die Reduction gleichsam der Ausdruck eines hohen Sauerstoffbedürfnisses ist, so zeigen die Farbstoffe mithin die Zellathmung an und können so indirect als Indicator der stattfindenden Oxydationen gelten[1]).

Da nun das Fieber ein sehr complexer Process ist, bei dem entzündliche Vorgänge, nervöse Reizung und äussere Einflüsse eine Rolle spielen, so muss einer Beantwortung der im Thema gestellten Frage eine genauere experimentelle Erörterung der einzelnen Theilvorgänge vorangehen.

I. Die Entzündung.

Das Entzündungsphänomen ist bisher mehr Gegenstand der histologisch-physiologischen Forschung gewesen und demnach auch deren Definition mehr vom morphologischen Standpunkt aus aufgestellt. Chemisch-physiologische Arbeiten auf diesem Gebiete dürften daher spärlich sein. Der Charakter der Entzündungsreize und die Art ihrer Wirkung auf die Zelle, das innere Geschehen beim Entstehen einer Entzündung sind Aufgaben einer weiteren Forschung, deren Resultate zum vollen Verständnis des Fieberproblems unbedingt nöthig sind und zu deren Lösung die folgenden Versuche einen Beitrag zu leisten hoffen.

Die Anordnung der Versuche war die folgende:

Bei einem gesunden Kaninchen wurde eine artificielle Entzündung durch subcutane Injection von Terpentinöl etc. hervorgerufen, nachher eine intravenöse Injection von 20 ccm 0,5 proc. Lösung von Methylenblau und Neutralroth in physiologischer Kochsalzlösung bei adäquater Temperatur vorgenommen. Entzündungen wurden auch in den Lungen mit virulenten Pneumokokkenculturen erzeugt, ein Bild, das durch das gleichzeitige Fieber etwas complicirt wird.

Die Versuchsanordnung war des Näheren folgende:

Versuch vom 18. Januar 1908.

Kaninchen L. Gewicht 2005 g. Rectaltemperatur 39,2° C. Injection von 5 ccm virulenter Pneumokokken-Bouilloncultur in die linke Lunge am 13. Januar. 15. Januar Temperatur rectal 41,5° C. Injection von 20 ccm 0,5 proc. Methylenblau-Neutralrothlösung in 0,9 proc. Kochsalzlösung (kurz: physiologische Farblösung) in die Ohrvene.

Exitus nach 30 Minuten.

Section. Linke Lunge: Starke Infiltration, central ein Abscess.

Färbung: Abscess ist farblos, enthält aber Farbstoff, da er sich nach dem Exitus an der Luft blau färbt.

Die centrale Zone um den Abscess ist sehr infiltrirt und dunkelblau. Nach der Peripherie zu nimmt die Färbung ab, die blaue Componente verschwindet und an ihre Stelle tritt eine hochrothe. Im gesunden Gewebe ist die Färbung hellroth und werden durch die Art der Färbung die entzündeten von den nichtentzündeten Partien gut unterscheidbar.

1) Schlaepfer, Ueber den Bau und die Function der Epithelzellen des Plex. chor. in Beziehung zur Granulalehre und mit besonderer Berücksichtigung der vitalen Färbungsmethoden. Beiträge zur pathologischen Anatomie u. zur allgemeinen Pathologie. VII. Supplem. Festschrift für Arnold.



Wie die linke Lunge ist auch in geringerer Ausdehnung die rechte.

Diese Färbung ist nach Autopsie in vivo intra vitam vorhanden, sie wird nach dem Exitus und Section bei Zutritt der oxydirenden Luft verwischt.

Versuch vom 16. Februar 1908.

Kaninchen T. Normaltemperatur 38,8° C. Gewicht 2500 g.

Versuchsanordnung dieselbe. Temperatur beim Versuch 39,9° C. Sectionsbefund in Agone derselbe.

Nachfärbung durch zudringende Luft.

Versuch vom 4. October 1907.

Kaninchen D. Gewicht 1900 g. Verätzung des rechten Quadriceps mit 0,2 ccm Terpentinöl, des linken mit 2,0 ccm 10 proc. Argentum nitricum-Lösungen. Injection von physiologischer Farblösung. Die maximal verätzte Stelle ist braun, resp. weisslich, die entzündete Umgebung peripheriewärts abnehmend rothblau tingirt.

Versuch vom 22. Februar 1908.

Kaninchen V. Körpertemperatur 41° C. Körpergewicht 1890 g. Tier leidet an Lungenbeschwerden, keine Pneumonie. Injection der physiologischen Farblösung.

Nach 1 Stunde Exitus. Section in Agone: In der Lunge findet sich ein Herd von bohnen- u. pflaumengrossen Tumoren, die mikroskopisch aus Leukocyten und Granulationsgewebe bestehen und eigenartige nach Giemsa blau färbbare Erythrocyten ähnliche und grosse Körperchen enthalten. Diese Knoten waren roth gefärbt, die infiltrirte Umgebung blau, die gesunden Parthien röthlich.

Durch weitere, den obigen ähnliche Versuche wurden diese Resultate bestätigt.

In einem entzündlichen Herd findet also eine Herabsetzung der Reduction statt, die im Gebiet der stärksten Infiltration ihr Maximum erreicht; nur Abscesse, Ansammlungen von Leukocyten, machen hiervon eine Ausnahme.

Entzündung geht also mit einer Schädigung der Oxydationsprocesse einher.

Ueber die Ursache, die dieser Erscheinung zu Grunde liegt, geben die Versuche keine befriedigende Antwort; es lässt sich nur sagen, dass entweder durch die empfindliche Noxe das Zellgefüge so geschädigt ist, dass eine normale Oxydation nicht mehr vor sich gehen kann oder es lässt sich, da Oxydation Sauerstoffzufuhr zur Voraussetzung hat, auch annehmen, dass in Folge der durch die Entzündung geschädigten Gefässe die Circulation, die Blutversorgung des betroffenen Gebietes leidet.

Es liesse sich so verstehen, warum die Färbung centripetal zunimmt, etwas schwieriger ist aber die fast gänzlich ausbleibende Färbung des am meisten geschädigten abscedirenden Centrums zu verstehen, was ja nicht auf einen Mangel an Farbstoff zurückgeführt werden kann. Ausserdem aber zeigt der reichliche Blutgehalt der entzündeten Gewebe, dass die Blutversorgung eher grösser als normal ist.

Es kommen also beim Entstehen dieser Erscheinung noch andere Momente in Betracht und war eine weitere Aufklärung vor Allem durch die detaillirtere Beobachtung an der normalen, gesunden Einzelzelle zu erlangen, wozu der Plexus chorioideus des Frosches das beste Object liefert.



Aus den hierüber angestellten Versuchen (s. o.) ging hervor, dass die Gewebe, resp. Zelle, bei reichlichem Sauerstoffvorrath am intensivsten reducirte, während bei fortschreitender Sauerstoffabnahme sich eine immer mangelhaftere Reduction, d. h. zunehmende granuläre Färbung zeigte, die bei unerschöpflicher Sauerstoffmenge ausblieb. Dieser Färbung verhielt sich die Cilienbewegung in umgekehrter Proportion parallel. Während weiter hohe Temperatur[1]) diese Färbung beschleunigt und den Stillstand der Cilien, so zeigte das Licht einen ganz specifischen Einfluss, indem es bei frühzeitiger Lähmung der Cilien eine relativ späte und geringe Färbung zur Folge hatte. Wie die Cilienbewegung verhält sich auch die Secretion, die bei reichlichem Sauerstoffvorrath intensiv, bei geringeren spärlich sich einstellte und bei der Belichtung trotz später und geringer Färbung sehr rasch sistirte. Daraus ging also hervor, dass die Secretion und das Licht in enger Beziehung zur Oxydation stehen, d. h. dass offenbar das Licht und namentlich die kurzwelligen Strahlen in irgend einer Weise chemisch in das Getriebe der Zelle eingreifen und die Oxydation begünstigen, steigern und so das Bedürfniss nach Sauerstoff vermehren, indem dessen Consum intensiver wird. Mit andern Worten, das Licht erweist sich als ein specifischer Oxydationsreiz. Nun kann das Licht auch als Entzündungsreiz auftreten. Da aber Entzündung ein in seiner Art einheitlicher pathologischer Vorgang ist, so lässt sich weiter folgern, dass auch alle Entzündungsreize in ihrer biologischen Wirkung identisch sein müssen, d. h. dass der Entzündungsreiz ein Oxydationsreiz ist.

Dies vorausgesetzt, liesse sich also das Farbphänomen im entzündlichen Herd folgendermaassen auffassen:

Wenn ein Entzündungsreiz auf ein Gewebe wirkt, so werden die Oxydationsprocesse der betreffenden Zellen gesteigert, es entsteht ein Sauerstoffbedürfniss, und da die Sauerstoffversorgung eine Function der Circulation ist, eine Circulationsänderung.

Wenn nun der Sauerstoff nicht genügend geliefert wird, so muss, gemäss der obigen Beobachtuug beim Plexus verminderte Reduction, Färbung auftreten, und zwar da am intensivsten, wo das grösste Sauerstoffdefizit ist, d. h. an den meist betroffenen Zellen. Da nun die Färbung nur ein Indicator für qualitative Oxydationsveränderungen ist, so ist damit also nur gesagt, dass in den gefärbten Zellen die Oxydation qualitativ herabgesetzt ist, nicht quantitativ. Mit der letzten Annahme könnte auch die vermehrte Wärmeproduction im Entzündungsherd nicht verstanden werden, da diese die Function einer vermehrten Energieproduction ist, d. h. in dem Fall nur durch eine quantitativ gesteigerte Verbrennung hervorgerufen werden kann. D. h. m. a. W. es werden viele Brennstoffe in Angriff genommen, aber nicht völlig verbrannt, resp. ausgenutzt. Dass nun die centralen Leukocytenhaufen diesem Gesetz nicht unterliegen, ist offenbar in der besonderen Art dieser Zellen begründet, da sich die Lympho- und Leukocyten durch eine auffallend geringe Färbung im Vergleich zu andern Zellen auszeichnen, bleiben doch z. B. die Lymph-

1) v. Schlaepfer, Beiträge zur Frage der oxydativen Leistungen d. thier. Zelle u. deren allgemeine biologische Bedeutung. Arch. f. d. ges. Physiol. 114 S. 1905.



drüsen bei allgemeiner Färbung beinahe ungefärbt, eine Erscheinung, die vorderhand noch der Erklärung harrt.

Es ergiebt sich also aus diesen Versuchen:

Entzündnngsreize sind Oxydationsreize. Entzündung entsteht, wenn die durch den Entzündungsreiz gesteigerte Oxydation nur ungenügend von Statten geht. Sie unterscheidet sich von der Erstickung dadurch, dass die Oxydation über das Normale hinaus gesteigert und unvollkommen von Statten geht mit einem relativ verminderten Effect, während es sich bei der Erstickung um eine quantitativ und qualitativ subnormale Verbrennung handelt.

II. Die thermischen Einflüsse auf den Ablauf der Verbrennungsprocesse im Warmblüterorganismus.

Während bei der Entzündung nur einzelne Gebiete des Organismus in Mitleidenschaft gezogen werden, wird bei thermischen Einwirkungen der Aussenwelt auf das Thier der ganze Organismus als Einheit engagirt. Die Folge wird sein, dass die auslösenden Kräfte ein viel complicirteres Gefüge bilden. Neben die Gewebe tritt in hervorragendem Maasse das Circulations- und Nervensystem, welch letztere im Wurmblüterorganismus in die vorherrschende Stellung einrücken[1]).

Die Anordnung der Versuche war die folgende: Der Art der Aufgabe nach musste das lebende Thier beobachtet werden und da die Haut und Mundschleimhaut zur Beobachtung der Reductionserscheinungen eo ipso nicht günstig sein konnten, musste ein inneres Organ mit möglichst wenig Eigenfarbe und doch grosser biologischer Werthigkeit beobachtet werden. Die Wahl fiel demnach auf das Gehirn.

Da das Gehirn ein Organ ist, das am eigentlichen Stoffwechsel relativ wenig betheiligt ist, auch nicht der Sitz der maximalen Oxydation im Sinne der Leber ist, so könnte gegen diese Wahl Einspruch erhoben werden. Indess haben vergleichende Untersuchungen in Bezug auf die Reductionsfähigkeit der einzelnen Organe dem Gehirn eine relativ vorherrschende Stellung angewiesen entsprechend der folgenden Scala: Muskel, Lymphdrüsen, Gehirn, Leber, Lunge, Niere, Milz. Aehnliche Scalen sind noch von andern Autoren aufgestellt worden, in denen z. B. ebenfalls das Gehirn im Vordergrund steht, z. B. die Scalen von Barcroft[2]), Batelli und Stern[3]), Zanichelli[4]), Salkowski[5]),

1) Pflüger, Ueber Wärme und Oxydation d. lebenden Materie. Pflüger's Archiv. 18. Bd. S. 371.

2) Barcroft, Die Vertheilung des O unter die Organe. Ergebn. d. Physiol. 7. Bd. S. 755—63.

3) Batelli und Stern, Rech. sur la conservation de l'activité résp. dans les differ. tissus animaux apres la mort. Action de quelques substances sur l'activité résp. des tissus. Journ. de physiolog. et de pathol. génér. 1907. 9. Bd. p. 410—24.

4) Zanichelli, Sur les processus oxyd. des tissus. Arch. de pharm. sper. science med. 1904. 3. Bd. p. 305—24.

5) Salkowski, Zur Kenntniss der Oxydationsfermente der Gewebe. Virchow's Arch. 147. Bd. S. 1.



Spitzer[1]), Abelous et Biarnès[2]), Herter[3]) und Paul Bert[4]), Ehrlich[5]) und Bernstein[4]).

Damit dürften die oben geltend gemachten Bedenken erledigt sein.

Entscheidend für die Wahl des Gehirns kam übrigens weiter hin noch in Betracht, dass, da auch Wärmestichversuche im Versuchsplan vorgesehen waren, man sich in Betreff operativen Vorgehens aufs Gehirn beschränken und einen möglichst unschädlichen Eingriff vornehmen konnte, wozu noch der Vortheil kam, dass Vergleiche von ein und demselben Organ grössere Werthigkeit besitzen mussten.

Die Versuchsanordnung war nun des Näheren folgende:

Einem Kaninchen von ca. 2 bis $2^1/_2$ kg Körpergewicht wurde bei normaler Körpertemperatur von 38,5—39° C. das Gehirn ungefähr in der Kreuzungsstelle von Sutura sagittalis und temporalis durch Trepan von 7 mm Caliber freigelegt, unter Entfernung der Dura mater. Diesen ohne Narkose vorgenommenen Eingriff ertrugen die Thiere sehr gut. Nachdem dies geschehen und der völlig normale Zustand sich wieder eingestellt hatte, wurde in die grosse Ohrvene 20 ccm (10 pro Kilo) einer 0,5 proc. Lösung von Methylenblau — Neutralroth aa. ~ in physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen.

Versuch vom 17. October 1906.

Kaninchen 2160 g, Rectaltemperatur 39° C. Injection der Farblösung. Das Gehirn ist farblos. Die Rectaltemperatur sinkt langsam auf 38° C., 37,9° C., 37,18° C. in ca. 1 Stunde. Das Gehirn bleibt unverändert. Durch Zudecken des Thieres mit warmen Decken steigt die Temperatur in ca. $^1/_4$ Stunde auf 38,1° C. ohne Veränderung des Gehirnstatus.

Versuch vom 9. October 1906.

Kaninchen 2045 g, Rectaltemperatur 38,4° C. Resultate wie im Versuch vom 17. October. Mehrere ähnliche Versuche lieferten ebenfalls ein übereinstimmendes Ergebniss.

Die Quintessenz aller Resultate lässt sich daher in dem Satze zusammenfassen:

Bei einem Kaninchen von mittlerem Alter von ca. 2 bis 2,5 kg Körpergewicht wird eine 0,5 proc. Methylenblau-Neutralroth-Lösung in 0,9 proc. NaCl.-Lösung bei einem Mengenverhältniss von 10 ccm Lösung auf 1 kg lebendes Thiergewicht vollständig reducirt. Diese Reduction wird durch rasche Abkühlung und nachherige rasche Erwärmung zur

1) Spitzer, Weitere Beobachtung über die oxyd. Leistung der thierischen Gewebe. Pflüger's Archiv. 1898. S. 71 u. 59.

2) Abelous et Biarnès, Sur le pouvoir oxydant du sang. C. rend. de la soc. d. Biol. 1896. p. 536/739.

3) Herter, Ueber die Anwendung reducirbarer Farbstoffe etc. Hoppe-Seyler's Lehrb. f. physiol. Chem. 42. Bd. S. 497.

4) Paul Bert. Ergebn. der Physiol. 7. Bd. — Bernstein, Ebenda. S. 756.

5) Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfniss der Organismen etc.



Norm, — infolge grossen Wärmeverlustes und Compensation desselben —, nicht verändert.

Wurde die Menge der Farblösung gesteigert oder wurden junge Thiere von niederem Gewicht herbeigezogen, so änderte sich der Verlauf.

Versuch vom 2. October 1906.

Kaninchen 1935 g, Rectaltemperatur 39° C. Injection von 40 ccm Farblösung. Es traten sofort nach der Einspritzung Krämpfe auf und rascher Tod; das Gehirn wurde sofort hochroth. Bei der Section zeigte sich eine hochgradige Färbung aller Organe.

Versuch vom 9. October 1906.

Kaninchen 2045 g, Rectaltemperatur 38,5° C. Injection von 25 ccm Farblösung. Kurz nachher wurde das Gehirn röthlich gefärbt.

Versuch vom 13. November 1906.

Kaninchen 1582 g, Rectaltemperatur 39° C. Injection von 20 ccm. Kurz nachher färbt sich das Gehirn röthlich.

Nachdem dies Verhalten festgestellt war, wurden nun Versuche vorgenommen mit langsamer Abkühlung und dann das Gegenstück, langsame Erwärmung und zum Schlusse noch rasche Erwärmung. Die Abkühlung erfolgt dadurch, dass die Thiere aus dem warmen Stall im Haus in kleine Ställe im Freien bei kühler Aussentemperatur (ca. 8° C.) verlegt und dann nach einigen Tagen zum Versuch herangezogen wurden.

Die langsame Erwärmung wurde durch Heizen des Aufenthaltsraumes erzielt und die rasche Erwärmung durch Glühlicht- und Heissluftapparat.

Versuch vom 4. Februar 1908.

Kaninchen 2400 g, Rectaltemperatur 38,1° C. Injection von 20 ccm Farblösung. Das Gehirn färbt sich alsbald röthlich. Auch beim weiteren Sinken der Rectaltemperatur bis auf 37,4° C. hält die Gehirnfärbung unverändert an. Auch rasche Erwärmung erzeugt keine Aenderung. Die Normaltemperatur des Thieres, 39,3° C., sank infolge langsamer Abkühlung auf 38,1° C.

Versuch vom 8. Februar 1908.

Kaninchen 1980g, Rectaltemperatur 39°C. Langsame Erwärmung in überheiztem Raum unter guten Futterverhältnissen. Injection von 20 ccm Farblösung. Das Gehirn wird röthlichbläulich gefärbt, verändert sich nicht, während die Körpertemperatur langsam auf 38,7° C. sinkt.

Versuch vom 8. December 1906.

Kaninchen 1925 g, Rectaltemperatur 39° C. Injection von 20 ccm Farblösung. Gehirn ungefärbt. Erhitzen im Glühlichtapparat. Die Rectaltemperatur steigt von 37,4° C. in Folge vorherigen Wärmeverlustes in 45 Minuten auf 39,2° C., in einer Stunde auf 40° C. Das Gehirn bleibt unverändert.

Versuch vom 4. December 1907.

Kaninchen 1870 g, Rectaltemperatur 39° C. Injection von 20 ccm Farblösung. Das Gehirn wird leicht röthlich. Nachdem die Rectaltemperatur in Folge Wärmeverlust auf 37° C. gesunken war, wird künstliche Erwärmung durch heisse Luft vorgenommen. Die Rectaltemperatur steigt anfänglich sehr rasch ohne Veränderung der Gehirntinction, beim Losbinden nachher langsamer, ohne weitere Folgen.

Aus dieser ganzen Versuchsreihe geht also hervor, dass bei normaler Temperatur des Blutes das Kaninchen eine Farbmenge von 0,55 g Methylenblau und Neutralroth pro Kilo Thiergewicht völlig reducirt. Bei rascher Abkühlung unter diese, oder rascher Erwärmung über diese Temperatur zeigt sich keine Herabsetzung dieser Reductionsenergie; ob hingegen diese Reduction gleich bleibt oder steigt, lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Aus zu diesem Zwecke angestellten Versuchen geht nur soviel hervor, dass, wenn man die Menge der reducirbaren Substanzen vermehrt, dieselben wie bemerkt das mit normaltemperirtem Blut durchströmte Gehirn färben, wobei sich die Färbung bei Erhöhung oder Erniedrigung der Bluttemperatur nicht verändert.

Wird dagegen die Erwärmung oder Abkühlung langsam vorgenommen, so tritt in beiden Fällen bei sonst normalen Thieren eine verminderte Reductionsfähigkeit des Gehirnes auf.

Da nun wie bemerkt das Gehirn sich bis zu einem gewissen Grade wie die übrigen Organe verhält, so dürfte das beim Gehirn Gesagte für den ganzen Körper geltend sein. Da nun ferner die Reductionsenergie eines Gewebes einen gewissen Maassstab für die in den betreffenden Zellen sich abspielenden Oxydationsprocesse ist, lässt sich also sagen:

Bei Temperaturänderung des Blutes von der Norm treten, falls dies langsam geschieht, beim Kaninchen hemmende Einflüsse in der Gewebsoxydation auf, bei rascher Aenderung dagegen nicht und lässt sich auf Grund der Färbeversuche ein Unterschied gegenüber dem Normalstand hierbei nicht feststellen.

Eine Erklärung für dieses Verhalten geht aus den Versuchen selber nicht hervor.

Die Thatsache nun, dass das Verhalten beim Frosch, resp. beim Kaltblüter sich hiervon wesentlich unterscheidet, dass sich hier die Oxydationsprocesse innerhalb gewisser Grenzen entsprechend dem Steigen der Bluttemperatur, gleich Aussentemperatur verstärken (s. S. 184) also stricte davon abhängig sind und dass nach Krehl und Soetbeer[1]) der Frosch kein irgendwie wärmeökonomisches Nervenregulationssystem besitzt, dürfte darauf hinweisen, dass die Aetiologie dieses widerspruchsvollen Verhaltens im Nerven- resp. nervösen Wärmeregulationssystem des Warmblütlers zu suchen ist.

Da nun das Verhalten der Oxydationsprocesse bei langsamer Temperaturänderung der Ausdruck einer Aenderung des Chemismus ist, der offenbar regulatorische Bedeutung zukommt, so besagt dies, dass in diesem Falle chemisch-regulatorische Einflüsse vorliegen.

Das Verhalten bei rascher Temperaturänderung dagegen lässt sich verstehen, wenn man sich an das Verhalten des Menschen erinnert, der nach Rubner seine Temperatur mehr nach physikalischen Principien regulirt. Wie sich indes der Mensch bei langsamer Temperatursteigerung

1) Krehl und Soetbeer, Wie gestaltet sich die Wärmeökonomie und der Gaswechsel poikilotherm. Wirbelthiere unter dem Einfluss bacteriologischer Infectionen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. XI. Bd. 1898. S. 275—86.



oder Sinken verhält, darüber dürften vorderhand die einschlägigen Versuche noch fehlen. Das Verhalten des Kaninchens bei raschem Temperaturwechsel hat demnach grosse Aehnlichkeit mit dem des Menschen und dürfte demnach seinen Grund im Vorwiegen der physikalischen Wärmeregulation haben.

Passt nun auch das Verhalten bei rascher Temperaturänderung in das Schema einer ökonomischen Wärmeregulation ein, so findet sich dagegen ein Widerspruch bei langsamem Temperaturwechsel. Dass die Oxydation bei Ueberhitzung zurückgeht, lässt sich verstehen, nicht aber bei Unterkühlung. Es erinnert dies Verhalten an das des Kaltblütlers, aber auch an den Winterschläfer, der bekanntlich auch den chemischen Umsatz der Gewebe bei kalter Aussentemperatur mit einem consecutiven Sinken der Bluttemperatur herabsetzt. Es dürfte also nicht ausgeschlossen sein, dass es sich hierbei um analoge Vorgänge handelt. Ueber die Ursache, die zum Einschreiten der physikalischen Wärmeregulation bei raschem, und zur chemischen bei langsamem Temperaturwechsel führt, lassen sich mehr als Vermuthungen nicht aufstellen. Ihr Sitz dürfte wahrscheinlich das sog. Wärmecentrum sein.

Nach den Untersuchungen von Berger nimmt das Gehirn an den Temperaturänderungen des Blutes nur wenig theil, offenbar aber mehr, wenn dies langsam und andauernd als rasch und vorübergehend geschieht. Möglicherweise lässt sich auf diesem Wege mit der Schlüssel zur Frage finden.

III. Das nervöse Fieber.

Während es sich in den vorigen Versuchen darum handelte, die Reaction des Organismus auf äussere chemische Reize festzustellen, so sollen nun die folgenden Versuche das Verhalten des Körpers auf innere Wärmereize darlegen.

Hierzu wurde der von Aronsohn und Sachs zum ersten Mal ausgeführte Wärmestich herangezogen. Der Plan war folgender:

Es wurde einem gesunden Kaninchen nach Freilegung des Gehirns ungefähr an der Kreuzungsstelle der Sutura sag. und temp. eine Nadel ca. 2 cm tief senkrecht in das Gehirn eingestossen. Alsdann trat in der Regel ca. 3—5 Stunden nach dem Eingriff eine Erhöhung der Rectaltemperatur von 38,5 bis 40,5 bis 41° C. auf und hielt 2—3 Tage an. Hin und wieder wurde einige Tage vorher auch zur Controlle eine Einspritzung vorgenommen, um normale Reductionsfähigkeit des Gehirngewebes festzustellen. War sie z. B. herabgesetzt, so war das Thier nicht tauglich.

Im Allgemeinen verlief nun der Versuch folgendermaassen.

Nach Eintreten des Fiebers wurde die Injection der Farblösung vorgenommen und das Verhalten des Gehirns beobachtet in zahlreichen Versuchen, von denen einige hier zu erwähnen sind.

Versuch vom 4. November 1906.

Kaninchen 2845 g, Rectaltemperatur 40° C. (normal 39° C.). Injection der Farblösung. Das Gehirn wird sofort röthlich verfärbt, wobei rasche Abkühlung oder Erwärmung ohne Einfluss war.



Versuch vom 8. December 1906.

Kaninchen 2705 g, Rectaltemperatur 40° C. (normal 39,2° C.). Nach Injection der Farblösung wird Gehirn roth.

Versuch vom 29. Juli 1907.

Kaninchen 2525 g, Rectaltemperatur nach Wärmestich 39,7° C. (normal 39° C.). Nach Injection wird Gehirn nur wenig gefärbt.

Versuch vom 26. November 1907.

Kaninchen 1750 g, Rectaltemperatur nach Wärmestich 40,2° C. (normal 39,5° C.). Injection hat nur eine geringe Gehirnfärbung zur Folge.

Aus allen Versuchen geht die gemeinsame Thatsache hervor, dass im Wärmestichfieber die Reductionskraft des Gehirngewebes gegenüber normal herabgesetzt ist.

Es liegt nun nahe, Vergleiche mit den Resultaten der thermischen Versuche anzustellen, wobei sich eine grosse Aehnlichkeit mit dem Versuch der langsamen Erwärmung ergiebt.

Allein bei näherer Ueberlegung kann es sich doch nicht um gleiche Ursachen handeln trotz scheinbar gleicher Wirkung.

Das Wärmestichfieber entsteht zum grössten Theil in Folge verminderter Wärmeabgabe, d. h. physikalischer Stauung — es dürfte auch beim Bestehen des Fiebers namentlich die physikalische Wärmeregulation im Vordergrund stehen —, aber auch in Folge vermehrter Wärmeproduction, d. h. die Oxydationsprocesse, die Wärmelieferanten sind erhöht, während bei langsamer Erwärmung beim Kaninchen eher das Gegentheil angenommen werden muss oder gleichsam der Organismus seine gesammte Oxydation tiefer einstellt.

Das Verhalten des Gehirns bei Wärmestich lässt sich indessen leicht verstehen, wenn man sich über die beim Entstehen der Hyperthermie sich abspielenden Vorgänge Rechenschaft giebt.

Beim Einstechen mit der Nadel in das der Wärmeregulation dienende Gangliengewebe werden einzelne Zellen zerstört. Nun bildet aber zerfallendes Gewebe wie Licht und nervös trophische Störungen einen Entzündungsreiz. In den genannten normalen Ganglienzellen entsteht also eine Entzündung mit allen Consequenzen, d. h. quantitativ vermehrter, aber qualitativ herabgesetzte Oxydation in Folge eines O-Defizits.

Diese Entzündung dürfte es nun offenbar sein, die den Symptomcomplex erzeugt. Infolge des O-Defizits entsteht ein vermehrtes Energiebedürfniss, da die Oxydation nicht genügt. Bei der specifisch wärmeregulirenden Function der betr. Zellen liegt es nun nahe, anzunehmen, diesem Bedürfniss werde durch Erhöhung der Körpertemperatur Genüge geleistet, da Wärme die Oxydation begünstigt. Dieser Gedanke drängt sich aber auch auf in Anbetracht der Wahrscheinlichkeit, dass wie nun Wärme die Gewebsoxydation herabsetzt, dies auch umgekehrt gelten kann. Die herabgesetzte Oxydation im Wärmecentrum, die dadurch bedingte subnormale qualitative Oxydation der Gewebe, hat also reflectorisch eine Erhöhung der Bluttemperatur zur Folge. Es besteht ein Bedürfniss nach erhöhter Blutwärme. Infolgedessen wird die Wärmeabgabe beschränkt,



die Production vermehrt vermittelst eines stimulirenden Reizes auf die wärmebildenden Organe, in diesem Fall Muskel und Leber vorherrschender Weise, aber auch andere Organe. Da nun bekanntlich bei der Wärmestichhyperthermie ein leicht gesteigerter Stoffzerfall chemisch nachweisbar ist, so lässt dies auf inneren Gewebszerfall schliessen, worunter keineswegs nur der Zerfall einzelner Ganglienzellen verstanden werden kann. Da ein Zerfall vor allem ein Symptom der Entzündung ist, des ungenügenden O-Vorrathes, so liegt es nahe, anzunehmen, dass der vermehrte Stoffzerfall in dieser Frage darauf zurückzuführen ist, d. h., dass bei der Wärmestichhyperthermie ein allgemeines O-Defizit bei der Gewebsoxydation vorhanden ist, offenbar dadurch hervorgerufen, dass die Oxydation abnorm gesteigert wird, so dass der Blut-O nicht mehr genügt. Dass der vermehrte Zerfall nicht etwa, wie Hirsch, Müller und Rolly[1]), Senator und Richter[2]), Aronsohn[3]), Schultze[4]) und Krehl[5]) und Voit[6]) angenommen haben, der Temperaturerhöhung zugeschrieben werden muss, das geht daraus hervor, dass Wärme bekanntlich nach Linser und Schmidt[7]) z. B. beim Menschen bei einer Bluttemperatur von über 39° C. zu pathologischem Zerfall führt, während unterhalb dieser Grenze nach den genannten Autoren, ferner nach Oppenheim[8]), Siemanowsky[9]) und Winternitz[10]) der Stoffwechsel sich in normalen Grenzen hält. Aehnlich verhält sich auch das Kaninchen, bei dem der normale Stoffzerfall auch erst über einer gewissen Temperaturhöhe pathologisch vermehrt wird. Wird z. B. ein Kaninchen, das bei frei gelegtem Gehirn eine Farbinjection erhalten hat, so lange erhitzt, bis seine Temperatur auf 43° C. gestiegen ist, so färbt sich das Gehirn plötzlich blau, und das Thier geht rasch ein.

Die kritische Temperatur wäre demnach beim Kaninchen über 42° C., Höhen, welchen die Wärmestichhyperthermie nie erreicht.

Ist nun also in den Geweben die qualitative Oxydation in Folge des durch starke Steigerung hervorgerufenen O-Mangels herabgesetzt, so folgt daraus eine verminderte Reduction. So ist die Gehirnfärbung bei Wärmestich verständlich. Hat nun die Temperatur die entsprechende Höhe erreicht, so wird sie sich dank dem reflectorischen Verhalten von

1) Hirsch, Müller und Rolly, Experiment. Untersuchungen z. Lehre vom Fieber. Arch. f. kl. Med. 1902. 78. Bd. S. 250—290 (S. 256).

2) Senator und Richter, Ueber den Stoffzerfall bei Hyperthomie mit besonderer Berücksichtigung der Glykogemie. Lehrb. f. kl. Med. 1904. 34. B. S. 21.

3) Aronsohn, Allgemeine Fieberlehre. S. 31.

4) Schultze, Ueber die Wärmehaushaltung der Kaninchen nach Wärmestich. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 43. Bd. S. 193—216 (209—10).

5) Krehl, Pathol. Physiol. 4. Aufl. Fieber ff.

6) Voit, Ueber die Zersetzung der stickstoffhaltigen Stoffe im Thierkörper. Lehrb. f. Biol. 1. Bd.

7) Linser und Schmidt, Ueber den Stoffwechsel bei Hyperthermie. D. Arch. f. kl. Med. 1903. S. 514—38 (517).

8) Oppenheim, Lehrb. d. Nervenkrankh. 1905. S. 1086.

9) Siemanowsky, Zeitschr. f. Biolog. 1885.

10) Winternitz, Ueber den Einfluss heisser Bäder auf den resp. Stoffwechsel des Menschen. Kl. Jahrb. XII. Bd. 1899. S. 1—20 (S. 16).



Oxydation und Blutwärme auf dieser Höhe halten, bis der vom Wärmecentrum ausgehende Reiz erlischt. Die herabgesetzte Reduction beruht also bei der Wärmestichhyperthermie auf einem relativen Sauerstoffdeficit, bei langsamer Erwärmung dagegen auf im Ganzen herabgestimmter Oxydation, bei der auch das Sauerstoffbedürfniss geringer als normal ist, weshalb sich auch in einem Fall die Zersetzung erhöht, im andern normal verhält.

Auf Grund dieser Versuchsresultate und der darauf aufgebauten Theorie des Wärmestichfiebers dürften sich meines Erachtens einige Widersprüche in Betreff des Stoffwechsels dieser Hyperthermie leichter verstehen lassen. Es sei hier an die Frage nach dem Ort der Wärmeproduction erinnert und an die fragliche Ursache des Eiweisszerfalls. Bekanntlich stehen sich in ersterer die Anschauungen von Hirsch, Müller und Rolly[1]), Rolly[2]), und die Auffassung von Senator und Richter[3]), Richter[4]), Aronsohn[5]), Schultze[6]) und Ott-Isaac und Scott[7]) gegenüber, von denen erstere die Wärmeproduction in die Leber verlegen und den Glykogenabbau daselbst als Wärmequelle ansehen, letztere dagegen auch andern Organen in dieser Frage Bedeutung zusprechen. Die vorliegenden Versuchsergebnisse dürften die Frage im Sinne der letzten Auffassung bejahen, muss doch nach obiger Darlegung die Betheiligung an der veränderten Oxydation allen Geweben höheren Ranges zugesprochen werden.

Was den vermehrten Eiweisszerfall anbelangt, so muss, da das thermische Moment bereits erörtert worden ist, noch die Anschauung May's[8]) hier citirt werden, der die Ursache für die vermehrte N-Ausscheidung in dem vicariirenden Eintreten der Kohlenhydratcomponente des Eiweisses bei Mangel anderer Kohlenhydrate sieht. Indes ist auch diese Erklärung nach Richter[9]) z. B. nicht als erschöpfend anzusehen, da trotz reichlicher Kohlenhydratzufuhr der Eiweisszerfall nicht zurückgeht.

Auch hier nun dürfte die auf Grund der Färbeversuche gewonnene Anschauung meines Erachtens klärend zu Hilfe kommen. Nach Fränkel[10]), Speck[11]) etc. wirkt O-Mangel entsprechend der Entzündung eiweiss-

1) Hirsch, Müller und Rolly, s. oben.

2) Rolly, Experimentelle Untersuchungen über die Wärmestichhyperthermie und Fieber mit besonderer Berücksichtigung des Glykogenstoffwechsels. D. Arch. f. klin. Med. 1902. 78. Bd. S. 250—90 (250).

3) Senator und Richter, s. oben.

4) Richter, Der Stoffwechsel im Fieber, Stoffwechsel- und Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1906. S. 166—167 S. 452—458.

5) Aronsohn, s. oben.

6) Schultze, s. oben.

7) Ott-Isaac und Scott, Fever and its metabolic changes. The Journ. of exper. Med. 1904. 9. Bd. 661—680.

8) May, Der Stoffwechsel im Fieber. Zeitschr. f. Biol. 30. Bd. S. 1—71 (68).

9) Richter, s. oben. S. 157.

10) Fränkel, Bemerkungen zu den Abhandlungen von H. C. Voit, Ueber die Zersetzung bei Athemnot. Bd. 49. der Zeitschr. f. Biol. ref im Centralbl. f. d. ges. Physiol. d. Stoffwechs.

11) Speck, Ueber Kraft und Ernährungsstoffwechsel. Ergeb. d. Physiol. 1903. S. 1—50 (S. 23).



zersetzend. Da sich nun nach unserer Auffassung bei der Wärmestichhyperthermie leichter O-Mangel in den Geweben findet, so wäre die Ursache des Eiweisszerfalls auf diese Weise eruirt.

Diese für das sog. Wärmestichfieber gewonnenen Anschauungen dürfen zweifellos auf alle nervösen Fieber übertragen werden, welchen eine ähnliche Aetiologie zu Grunde liegt. Es sei hier z. B. an Tumoren des sog. Wärmestichcentrums oder an locale Erweichungsherde erinnert. Inwieweit aber nervöse Fieber anderer Genese hiermit übereinstimmen, z. B. die auf toxischem Wege zu Stande gekommenen, kann eo ipso auf diese Weise nicht entschieden werden.

Zusammengefasst lässt sich also das Wesen der Wärmestichhyperthermie in dem Satz aussprechen:

Beim Wärmestichfieber des Kaninchens findet eine quantitativ gesteigerte, qualitativ aber herabgesetzte und mit einem mehr oder weniger grossen Sauerstoffdeficit einhergehende Gewebsoxydation statt mit einem dadurch bedingten krankhaft vermehrten Eiweisszerfall.

IV. Das sog. klinische Fieber.

Nach den Lehrsätzen der Allgemeinen Pathologie entsteht das eigentliche Fieber dann, wenn ein sog. fiebererregender Körper, der, wenn er local wirkt, in den meisten Fällen Entzündung erzeugt, Einfluss auf den ganzen Organismus gewinnt, dadurch, dass er durch den Kreislauf propagirt wird.

Die Erklärungsversuche des Fiebers gingen deshalb auch häufig von dieser entzündungerregenden Natur des Fieberagens aus, so in letzter Zeit z. B. von Bergel[1]), der das Fieber auf eine universelle Entzündung des Körpers zurückführte. Wenn auch dadurch erhebliche Klarheit in diese Frage gebracht wurde, so blieben doch einige Widersprüche ungelöst, indem z. B. dem wärmeregulirenden Princip etwas zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde im Gegensatz zu Aronsohn[2]), der alle vom Bilde des nervösen Fiebers abweichende Erscheinungen des sog. klinischen Fiebers vom Fieberbegriff getrennt wissen will und rein toxischen Nebeneinwirkungen zuschreibt.

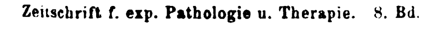
Es lässt sich demnach meines Erachtens die Frage nach dem Wesen des Fiebers nur beantworten unter sorgfältigster Berücksichtigung von Entzündung und Nervensystem, in diesem Falle die Beziehungen beider zur Reduction, der Gewebsoxydation. Die Ergebnisse dieser vorläufigen Untersuchung lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

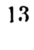
Die Reductionsfähigkeit eines Gewebes gegen reducirbare Farbstoffe, Neutralroth und Methylenblau darf als Ausdruck der in den Geweben sich abspielenden Verbrennungsprocessen angesehen werden.

Diese Verbrennungsprocesse sind ihrer Intensität nach verschiedenartig und deshalb auch die Reductionsfähigkeit derselben und verschie-

1) **Bergel**, Fieber und Fieberbehandlung. Wiesbaden 1904.

2) **Aronsohn**, Allgemeine Fieberlehre Berlin 1906.







dener Organe abweichend. Geringfügige Oxydationsprocesse haben auch geringe Reductionskraft zur Folge und umgekehrt.

Wenn die Sauerstoffmenge dem Bedürfnisse nicht genügt, so entsteht eine qualitativ abnorme Oxydation mit geringer Reductionscapacität.

Entzündung entsteht dann, wenn ein Reiz, der die Oxydation befördern kann, in einer Weise auf die Verbrennungsprocesse der Gewebe einwirkt, dass die Sauerstoffmenge nicht genügt, und dass ein relatives Sauerstoffdeficit entsteht.

Bei Normaltemperatur findet auch eine normale Oxydation statt; beim Kaninchen wird z. B. pro Kilo Thier je 0,5 g Neutralroth und Methylenblau reducirt. Bei raschem Abweichen der Körpertemperatur von der normalen ändert sich das Färbevermögen nicht. Die physikalische Wärmeregulation ist vorherrschend. Bei langsamem Abweichen sinkt die Reductionsintensität, zufolge der chemischen Wärmeregulation, d. h. die Oxydation wird a priori abgeschwächt ohne Sauerstoffdeficit.

Wird beim Kaninchen äusserlich die Körpertemperatur erhöht, so sinkt die Oxydationsintensität und da die meisten vitalen Processe reversibel sind, dürfte wohl angenommen werden, dass umgekehrt, wenn die Oxydation sinkt, die Körpertemperatur steigt.

Beim Wärmestichfieber sinkt die Reductionsfähigkeit wegen relativem Sauerstoffdeficit.

Von dem so gewonnenen Standpunkt aus wurde das Verhalten des fiebernden Thieres und seiner Gewebe bestimmt.

Es wurden ganz gesunde Thiere ausgewählt und auf ihre Gesundheit geprüft. Als zuverlässiges Mittel erwies sich eine vorherige Einspritzung der genannten Farblösung nach Freilegung des Gehirns (s. u.). Blieb das Gehirn farblos, so war auch das Thier, wie Controlversuche zeigten, in der Regel gesund, falls die Färbung nicht andern Ursachen (s. o.) wie z. B. abnormer Temperatur infolge äusserer Bedingungen zugeschrieben werden musste. In den Versuchen werden die so vorgeprüften Thiere mit „gesund" bezeichnet.

Nachdem die Farbstoffe vollständig ausgeschieden, d. h. der Urin dauernd farblos normal entleert wurde, wurde zur Erzeugung des Fiebers geschritten. Da septische und aseptische Fieber zu untersuchen waren, wurden neben Aufschwemmungen von virulenten Bakterien auch artfremde Seren, und sterile Eieralbuminlösungen bei Vermeiden von anaphylaktischen Nebenwirkungen fast stets subcutan injicirt und auch genuin fiebernde Thiere untersucht. Die Versuche waren ziemlich zahlreich und können hier nur einige referirt werden.

Versuch vom 25. October 1907.

Kaninchen 2515 g, Rectaltemperatur 40° C. (normal 39° C.). Infection nach Trepanation. Hautwunde infiltrirt. Gehirn frei. Nach Einspritzen der Farblösung wird das Gehirn alsbald blauroth.

Versuch vom 29. October 1907.

Kaninchen 2210 g, Rectaltemperatur 39,8° C. (normal 38,8° C.). Infection nach Trepanation. Nach Injection wird das Thier 5 Minuten später durch Einspritzen von 5 Tropfen Chloroform ins Herz zum sofortigen Exitus gebracht. Bei der gleich darauf



vorgenommenen Autopsie sind die Muskeln hochroth gefärbt, die Lymphdrüsen ebenfalls, das Gehirn ebenfalls, an der Verletzungsstelle fand sich ein nekrotischer Herd, der blau gefärbt war. Die Leber ist braunroth, die Lungen roth, die Milz blauroth und die Niere röthlichbraun.

Versuch vom 17. Januar 1908.

Kaninchen 2250 g, gesund, Rectaltemperatur normal 39,5° C. Nach subcutaner Injection von 7 ccm steriler 10 proc. Albuminlösung steigt die Körpertemperatur auf 41° C. Alsdann wird das Gehirn nach Einspritzung der Farblösung blauroth.

Versuch vom 28. Januar 1908.

Kaninchen 2280 g, gesund; Rectaltemperatur 39,5° C. Nach Einspritzen von 10 ccm 5 proc. Eiweisslösung steigt die Körpertemperatur auf 40° C. Nach Injection der Farblösung wird das Gehirn röthlichblau, hell violett gefärbt.

Versuch vom 26. März 1908.

Kaninchen 2800 g, gesund; Rectaltemperatur normal 39,4° C. Nach Injection von 10 ccm Pneumokokkenbouilloncultur, mit der Hälfte physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, in die Brustmuskeln, steigt die Rectaltemperatur auf 40° C. Nach Injection der Farblösung wird das Gehirn violett. Bei der Section fand sich später eine deutliche, frische, trockene, einseitige, umschriebene, leichte Pleuritis.

Versuch vom 21. Februar 1908.

Kaninchen 3000 g, Normaltemperatur 39,1° C. Gesund. Nach intrapulmonaler Injection von 5 ccm virulenter Pneumokokken-Serumcultur mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, steigt die Rectaltemperatur auf 40,3° C. Nach Injection der Farblösung ist das Gehirn hellroth gefärbt. Kurz nachher tritt Exitus ein. Es findet sich eine leichte Pleuritis fibrinosa dextra mit einer oberflächlichen Infiltration der betreffenden Lunge.

Eine weitere Versuchsserie wurde an Katzen ausgeführt entsprechend folgendem Versuch:

Versuch vom 7. Februar 1908.

Katze 3400 g, Rectaltemperatur 38,7° C. Es wurde nach Trepanation des Schädels und Freilegens des Gehirns — anfänglich in leichter Aethernarkose — eine Injection von 30 ccm Farblösung in eine freigelegte Hautvene am Halse eingespritzt. Das Gehirn blieb farblos.

Am 16. Februar wurde eine subcutane Injection von 10 ccm Pneumokokkenserumcultur, mit der Hälfte physiol. Kochsalzlösung verdünnt, vorgenommen, worauf die Rectaltemperatur auf 40,5° C. stieg; nach Injection von 30 ccm Farblösung wurde das Gehirn hellroth gefärbt.

Nach einigen Tagen trat Exitus letalis ein und ergab die Autopsie mehrere Abscesse.

In all den Versuchen kehrt also die, durch die anderweitigen, hier nicht erwähnten Versuche ebenfalls stets bestätigte Thatsache wieder, dass das Gehirngewebe bei Kaninchen und Katzen bei Fieber eine gegen den gesunden Zustand verminderte Reductionsfähigkeit aufweist.

Dieses Verhalten änderte sich nicht, auch wenn in Folge Wärmeverlustes oder künstlicher Wärmezufuhr die Rectaltemperatur sich änderte und kehrte also die bereits früher bemerkte Erscheinung auch hier wieder.



Dagegen änderte sich das Bild sofort, wenn Schüttelfrost auftrat, wie z. B. in den folgenden Versuchen.

Versuch vom 2. Januar 1908.

Kaninchen 2150 g, Rectaltemperatur 40,2° C.; spontanes Fieber. Das Gehirn ist blauroth gefärbt, die Rectaltemperatur auf 39,7° C. gesunken. Da tritt Schüttelfrost ein, die Rectaltemperatur steigt auf 39,8—39,9° C., und das Gehirn zeigt erheblich geringere Färbung, um nach einigen Minuten wieder dem früheren Stadium sich zu nähern.

Versuch vom 20. Januar 1908.

Kaninchen 2250 g, Rectaltemperatur 40,3° C. Fieber in Folge artfremden Eiweisses. Das Gehirn ist hellroth gefärbt. Bei einer Rectaltemperatur von 39,3° C. tritt Schüttelfrost auf, worauf sich das Gehirn entfärbt.

Es zeigte sich also in allen Versuchen, dass in Folge oder vielmehr während und nach einem Schüttelfrost sich die Reductionsfähigkeit des Gehirngewebes im Fieber etwas hob, und dass die Erhöhung einige Zeit andauerte.

Anders ist dagegen der Effect, wenn ein Collaps eintritt. Leider liegt hierüber nur eine Beobachtung vor, aber dieselbe ist so klar, dass sie wohl als Prototyp gelten darf.

Versuch vom 16. Februar 1908.

Kaninchen 2600 g, Normaltemperatur 38,7° C. Fieber in Folge intrapulmonaler Injection von Pneumokokkenbouillonaufschwemmung, abgeimpft von einer Blutagarplatte in eine später mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnte Bouillon. Rectaltemperatur 39,9° C.

Am folgenden Tage wurde die Injection der Farblösung vorgenommen, worauf sich das Gehirn blauroth, violett in geringem Grade färbte. In dieser Zeit, schon vor der Einspritzung war die Temperatur plötzlich rasch gesunken auf 38° C. und fiel schliesslich bis auf 37,3° C. Das Gehirn wurde zusehends tief violett gefärbt. Es trat Dyspnoe auf und Exitus letalis.

Bei der Autopsie zeigte sich eine starke doppelseitige Pneumonie. Es sei hier noch angeführt, dass die Farblösung wie immer in adäquater Temperatur injicirt wurde.

Es handelt sich also hierbei offenbar um einen typischen Collaps. Alle nicht entzündeten Organe waren wie das Gehirn violett gefärbt, Muskeln und Leber etc.

Im Gegensatz hierzu waren die Organe bei einem künstlich getödteten gesunden Thier fast durchweg roth gefärbt in verschiedener Intensität mit Ausnahme der Niere, die deutlich blaurothe Färbung aufwies in vielen Fällen, offenbar je nach der Secretionsintensität.

Beim Collaps tritt also eine rasche Abnahme der Reductionsfähigkeit der Gewebe auf.

Es wurde nun noch ein Versuch ausgeführt, um ungefähr die Menge Farbstoff zu bestimmen, die ein aseptisch fieberndes Thier noch reduciren konnte.

Versuch vom 28. Januar 1908.

Kaninchen 2280 g, Rectaltemperatur nach subcutaner Injection von 10 ccm Albuminlösung 40° C. Nach Einspritzen von 10 ccm Farblösung trat sofortige Färbung auf.



Es zeigte sich also, dass die Abnahme der Reductionsfähigkeit ziemlich beträchtlich war.

Aus allen den Versuchen geht hervor:

1. Im Fieber ist die Reductionsfähigkeit des Gehirn- und damit auch des andern Organgewebes herabgesetzt und zwar um mehr als die Hälfte im Durchschnitt, je mehr, je geringer die Entfärbung.
2. Diese Thatsache findet sich bei septischen und aseptischen Fiebern; bei letzterem ist sie in der Regel weniger ausgesprochen.
3. Durch raschen Temperaturwechsel wird das Verhalten in keiner Weise modificirt.
4. Schüttelfrost steigert für kurze Zeit die Reductionsfähigkeit.
5. Im Collaps erreicht sie ihr Minimum.

Vergleicht man nun dieses Ergebniss mit den Resultaten des vorhergehenden Versuchs, so ergiebt sich folgendes:

Es findet sich durchgehend eine enge Beziehung zwischen der Körpertemperatur und dem Reductionsvermögen der Gewebe und ein bestimmtes Verhältniss desselben und gewisser Gifte, die sich als sog. Entzündungserreger erweisen; d. h. Agentien, die bestimmte Beziehungen zu den cellulären Oxydationsprocessen haben (s. o.) und auch Fieber erzeugen (s. o.). Auf dem Ineinandergreifen dieser Momente dürfte daher das Wesen des Fiebers beruhen.

Um den Charakter der febrilen Reductionsherabsetzung der Gewebe genau zu präcisiren, dürfte vor Allem angezeigt sein, die Möglichkeit einer reinen Wärmeregulationserscheinung (s. o.) oder eines sog. nervösen Fiebers zu eliminiren.

Gegen den ersten Einwand spricht die Thatsache, dass es sich nicht um äussere Temperatureinflüsse handelt, käme doch der Fall der langsamen Erwärmung in Betracht. Es müsste also die Annahme einer primären Herabsetzung der Oxydation gemacht werden, was aber bei dieser Eventualität ausgeschlossen ist, abgesehen davon, dass die Herabsetzung der Reductionsfähigkeit im Fieber viel intensiver ist als bei langsamer Temperaturerhöhung.

Dass es sich fernerhin nicht um ein einfaches, sog. nervöses Fieber im Sinne des Wärmestiches handelt, geht daraus hervor, dass die Färbung durchschnittlich bedeutend intensiver ist als bei der Wärmestichhyperthermie.

Ausser Discussion aber fallen beide Argumente unter Berücksichtigung der klinischen Untersuchungsresultate; findet sich doch beim Fieber eine bedeutende Stickstoffausscheidung, die bei den genannten Zuständen sehr mässig oder verschwindend ist.

Es kann sich also beim eigentlichen Fieber nicht um eine sog. physiologische Herabsetzung des Stoffwechsels handeln wie z. B. bei langsamem Temperaturwechsel. Es handelt sich vielmehr ähnlich wie beim Wärmestichfieber, nur quantitativ verschieden, um herabgesetzte Reduction, die der Ausdruck einer krankhaft gesteigerten, aber qualitativ subnormalen Oxydation ist. Sie kommt hier dadurch zu Stande, dass in Folge der



universellen Schädigung des Erregers eine sog. „Entzündung des ganzen Organismus" sich einstellt. Diese hat, wie bemerkt, weiterhin eine abnorm gesteigerte, aber, falls der Sauerstoff hierzu nicht genügt, qualitativ unvollständige Oxydation zur Folge. Dass diese Schädigung in dem Falle im Allgemeinen bedeutend grösser ist, als beim Wärmestichfieber, erklärt sich daraus, dass es sich hier um typische Entzündungsreize, dort dagegen um eine abnorm erhöhte Inanspruchnahme der Gewebe von Seiten des Nervensystems handelt.

In Folge Eindringens eines Fieberreizes in das Milieu interne des Körpers entsteht also eine universelle Entzündung des Organismus und eine typische Oxydationsstörung.

Eine Entzündung aber hat nun weiterhin eine reichliche Blutzufuhr zu den geschädigten Theilen zur Folge. Ueberträgt man dies auf den Organismus, so heisst das mit anderen Worten, das Blut strömt von den wenig geschädigten Stellen den stark gestörten zu, d. h. von der Peripherie zum Centrum, und stimmt so die consequente Deduction mit den klinischen Erfahrungen überein, s. Sahli[1]), Krehl[2]). So entsteht die bekannte verminderte Wärmeabgabe und vermehrte Wärmeproduction. Indes ändert sich nach weiteren Beobachtungen dies Verhalten sehr bald, indem die Wärmeproduction sich vermindert und nur die eventuell zu geringe Wärmeabgabe die Situation beherrscht. Von einigen Autoren, wie Robin et Binet[3]), Speck[4]), Senator[5]) etc. wird ja das ganze Phänomen gleichsam nur durch relativ verminderte Wärmeabgabe erklärt, im Unterschied zu Kraus und Chvostek[6]), Richter[7]), May[8]), Krehl[9]), (Naunyn[10]) etc., die eine vermehrte Wärmeproduction allerdings in relativ geringem Grade wahrgenommen haben.

Zur Erklärung dieser Thatsache kann nun meines Erachtens die Annahme einer einfachen universellen Entzündung nicht genügen, auch wenn man bedenkt, dass, da auch die Bedingungen einer Wärmestichhyperthermie gegeben sind, eine solche in Function tritt.

Verständlich aber wird dies Verhalten, wenn man sich an den Einfluss des wärmeregulirenden Nervensystems auf die Gewebsoxydation erinnert, an die sog. chemische Regulation.

Die Bedingungen für eine solche können aber zweifelsohne beim Fieber eintreten:

Beim Entstehen des Fiebers besteht eine sehr erhöhte, qualitativ

1) Sahli, Lehrb. f. klin. Diagnostik. 1909. S. 50—51.

2) Krehl, Pathol. Physiol. IV. Aufl. Das Fieber.

3) Robin et Binel, Etudes chimiques etc. p. 385—407.

4) Speck, Ueber Kraft etc. S. 23, 391.

5) Senator und Richter, s. ob. S. 16—37.

6) Kraus und Chvostek, Ueber den respiratorischen Gaswechsel im Fieberanfall nach Injection der Koch'schen Flüssigkeit. Wiener klin. Wochenschr. 1891. S. 104 bis 117, 127—130, 605—606.

7) Richter, Stoffwechsel im Fieber. s. o.

8) May, Der Stoffwechsel im Fieber. S. 59.

9) Krehl, Pathol. Physiol. IV. Aufl. Das Fieber.

10) Naunyn, Kritisches und Experimentelles zur Lehre vom Fieber etc. S. 71.



mehr oder weniger subnormale Oxydation und die Temperaturerhöhung ist deren mechanische Folge, offenbar noch gefördert durch nervöse Einflüsse im Sinne der Hyperthermie (s. o.). Allmählich aber erreicht der centripetale Blutstrom sein Ende, das erwärmte Blut strömt wieder centrifugal und vermittelt nun eine relativ vermehrte Wärmeabgabe. Nun liefern die im Anfang quantitativ ziemlich vermehrten, wenn auch qualitativ mehr oder weniger subnormalen Oxydationsprocesse eine ziemliche Energie, die Wärme. Da aber der Vorrath an Brennstoffen allmählich schwindet — greift doch der Organismus immer mehr seinen eigenen Bestand an —, so kann diese Energieproduction nicht stabil bleiben; sie muss vielmehr zurückgehen. Desgleichen wird auch die vorhandene Sauerstoffmenge im Verhältniss zum Beginn etwas schwinden, d. h. mit anderen Worten die qualitative Oxydation arbeitet mit zunehmendem Sauerstoffdeficit. So ist es nun wohl denkbar, dass die Wärmeproduction in Folge der quantitativ und qualitativ geschädigten Dissimilation dermaassen abnimmt, dass der Effect kaum von der Norm zu unterscheiden ist.

Nun besteht aber in jeder Zelle ein bestimmtes Energiebedürfniss zur Bestreitung des Lebens. Im Fieber dürfte dies in Folge der erhöhten Forderungen noch gesteigert sein. Da nun die die Production vermittelnden Hilfmittel nicht mehr genügen, muss offenbar der Verbrauch möglichst eingeschränkt werden. Hierzu eignet sich am Besten die Wärmeökonomie.

Es ergiebt sich also theoretisch die Nothwendigkeit einer Einschränkung der Wärmeabgabe.

Nun ist aber, wie bemerkt, der Warmblüterorganismus dank einer nervösen Wärmeregulation im Stande, bei langsamer Temperaturerhöhung in Folge äusserer Einflüsse seine Oxydationsprocesse einzuschränken und umgekehrt, da diese Reaction, wie bemerkt, entsprechend vielen biologischen Beispielen zweifellos als reversibel angenommen werden kann. Es tritt daher auch hier wie bei den Wärmestichhyperthermien dasselbe Verhalten des Organismus zu Tage, d. h. bei herabgesetzter Oxydation mit Temperaturerhöhung zu reagiren. Es lässt sich daher verstehen, warum auf der Fieberhöhe eine vermehrte Wärmeproduction im Allgemeinen nicht gefunden werden kann, falls die Bluttemperatur nicht Höhen erreicht, bei denen ein thermischer Zerfall eintritt (s. o.).

Denn so wie nun im fiebernden Körper die Wärmeproduction auf ein Niveau gesunken ist, dass sie zur Sättigung des Energiebedürfnisses nicht genügt, so tritt nun unter Voraussetzung obiger Annahme durch nervösen Einfluss eine Herabsetzung der Wärmeabgabe ein.

Nun besteht aber beim Fieber eine fast continuirliche Temperaturerhöhung. Die rein mechanische Wärmestauung in Folge peripherer Blutleere, die vermehrte Wärmoproduction, dürfte daher von relativ geringer Dauer sein und sich auf den Anfang beschränken. Da nun aber die Ueberwärmung damit nicht zurückgeht, so muss offenbar der Beginn des genannten Regimes auf diesen Zeitpunkt angesetzt werden, d. h. die beiden Perioden gehen allmählich ineinander über. So wird es auch erklärlich, dass offenbar die vermehrte Wärmeproduction, die nur eine kurze Periode repräsentirt, den Beobachtern entgangen ist.



Da die hierin niedergelegte Darstellung gleichsam als eine einfache Recapitulation der Liebermeister'schen Fieberlehre aufgefasst werden könnte, so möchte ich mir die Bemerkung erlauben, dass meines Erachtens immerhin ein bemerkenswerther Unterschied besteht. Während Liebermeister in der erhöhten Temperatur das nicht näher begründete Bestreben des Organismus sieht, die betreffende Wärmegrenze mit derselben Intensität wie im gesunden Zustand zu erhalten, so möchte ich mit der ganzen Darlegung diesen mehr oder weniger zähen Widerstand des fiebernden Organismus gegen künstliche Herabsetzung seiner Temperatur zu erklären versuchen.

Die Fiebertemperatur ist also bei Voraussetzung der Wirkung der chemischen Wärmeregulation eine Function der Oxydationsprocesse und zwar vornehmlich der qualitativen. Damit aber ist gesagt, dass die Temperatur sich entsprechend der Oxydation verhält, d. h. bei starker Oxydationsstörung ist bei normal functionirender Wärmeregulation die Temperatur hoch und umgekehrt, was mit den allgemeinen klinischen Erfahrungen betreff des Fiebers übereinstimmt. Umgekehrt aber wird sich diese Beziehung ändern, wenn die Wärmeregulation gestört ist, z. B. bei Durchtrennung des Halsmarkes, wonach bekanntlich[1]) der Warmblüter in das Stadium des Kaltblüters zurückverfällt und die Temperatur äusserst labil wird. Inwieweit Schädigungen der Wärmeregulation im Fieber in Betracht kommen, dürfte fraglich sein, möglicherweise könnten sie beim Collaps eine Rolle spielen.

Wie bemerkt, tritt der Collaps dann ein, wenn die febrile Schädigung sehr hochgradig ist, resp. wenn die Oxydation sehr stark gestört ist. Es ist wohl denkbar, dass in Anerkennung der toxischen Eigenschaften unvollständig oxydirter Spaltproducte hierbei nun die wärmeregulirenden Ganglienzellen geschädigt werden, wie dies z. B. für die Blutgefässe und der Vasomotoren zutrifft. Wenn nun die Oxydation zusehends sinkt, wie z. B. vor dem Collaps, so muss dies einen Reiz auf die compensirenden Organe ausüben, d. h. die Circulation und die dieselbe beeinflussende Wärmeregulation. Functioniren diese Organe normal, so wird ein bedeutender centripetaler Blutstrom entstehen und nach dessen Ablauf verminderte Wärmeabgabe in erhöhtem Maasse. Das heisst mit anderen Worten, wenn die Oxydation durch starke Schädigung oder durch neue Reize relativ rasch und plötzlich zu sinken beginnt, so stellt sich wie im Anfang, aber in geringem Grade eine erneute Durchblutung der betroffenen Gewebe ein, der ebenfalls eine relative Blutleere der Peripherie einhergeht. Diese an sich äusserlich nicht nachweisbare oder nur schwach zum Ausdruck gelangende Thatsache wird sofort zur äusserst auffälligen Erscheinung, zum Schüttelfrost, wenn wie bekannt die Blutleere sehr intensiv wird. Bei einer energischen plötzlichen Durchblutung aber muss nun der Sauerstoffgehalt der inneren Organe steigen, d. h. im Versuch tritt eine Herabsetzung der Reduction mit Temperaturerhöhung ein. Es liegt daher nahe, anzunehmen, dass im Schüttelfrost eine energische Ab-

1) Naunyn, Kritisches und Experimentelles zur Lehre vom Fieber und von der Kaltwasserbehandlung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 18. Bd. 1884. S. 49—128.



wehrreaction des Organismus vorliegt, indem durch Erhöhung sowohl der Oxydation als der Temperatur eine bedeutende Energieentwickelung stattfindet.

Ueber die näheren Ursachen nun, die den centripetalen Blutstrom im Fieberbeginn erzeugen und damit den Schüttelfrost, dürften zuverlässige Angaben kaum vorliegen. Während bei der Entzündung wahrscheinlich nur locale Momente, ev. auch Hormone in Betracht kommen, muss beim Gesammtorganismus wohl dem Nervensystem eine grössere Betheiligung zugewiesen werden.

Wenn nun die nervösen Centren und die Gefässnerven geschädigt sind, wie es z. B. bei schwer toxischen Fiebern, d. h. bei schwer gestörter Oxydation der Fall ist, so ist auch deren Function gestört. D. h. auf eine plötzlich zunehmende Schädigung oder auf einen neuen Reiz erfolgt nur eine weitere Herabsetzung der Oxydation, aber keine Compensation. M. a. W. die Oxydationsstörung erreicht maximale Grade und die Temperaturerhöhung bleibt aus. Damit aber kann das vitale Energiequantum nicht mehr geleistet werden, und die Bedingungen zum Leben werden nicht erfüllt.

Wird daher der Collaps nicht gehoben durch die bekannten Reize, so ist der Exitus die sichere Folge. Es zeigt sich also, dass die klinischen Erfahrungen und die durch die obigen Versuche gelieferten Ergebnisse sich gut zusammenfügen und einander ergänzen.

Die Frage aber nach dem Wesen des Fiebers lässt sich dahin beantworten:

Fieber beruht auf einer durch den Fieberreiz hervorgerufenen entzündlichen Reizung des ganzen Organismus.

Je nach der Art der damit einhergehenden oxydativen Schädigung tritt zu Folge der chemischen Wärmeregulation eine Temperaturerhöhung ein, resp. die durch rein mechanische Momente im Fieberbeginn bedingte Temperaturerhöhung wird mehr oder weniger continuirlich fortgesetzt, in dem Sinne, dass schwere Fieber mit hoher, leichte mit geringer Temperatur einhergehen.

Durch diese Temperatursteigerung kann, wenn sie gewisse Grade überschreitet, die Oxydationsstörung noch vermehrt werden. Im Uebrigen aber muss ihr eine zur Erhaltung eines minimalen vitalen Energiequantums dienende Bedeutung zugeschrieben werden.

Im Schüttelfrost ist eine Reaction des Organismus zur Erhöhung der Oxydation zu sehen, über dessen nähere Ursachen noch keine Klarheit herrscht.

Der Collaps ist der äussere Ausdruck einer sehr schweren Oxydationsstörung, die in Folge Lähmung der nervösen Wärmeregulation und der circulatorischen Organe ihren hohen Grad erreicht.

Wenn nun auch damit die in der vorliegenden Arbeit gestellte Aufgabe ihre Erledigung gefunden hat, so sei es doch noch gestattet, die hier gefundenen Ergebnisse mit denen klinisch-chemischer Fieberuntersuchungen zu vergleichen und die darin aufgerollten Fragen von dem hier gewonnenen Standpunkt aus zu beleuchten.

Zu dem Zwecke sei hier namentlich an die Frage des Gaswechsels,

an den Eiweisszerfall vor und nach dem Fieber, an die gestörte Function, und an die Discussion über septische und aseptische Fieber erinnert.

Mit Gaswechseluntersuchungen hat sich bekanntlich Rolly[1]) beschäftigt, der zu dem, in neuerer Zeit[2]) wieder bestrittenen, überraschenden Resultat kam, dass neben dem Fieber auch bei Kachexien eine auffallende O-Retention stattfindet, d. h. dass der respiratorische Quotient bedeutend sinkt. Inwieweit dieser Befund zutreffend ist, lässt sich eo ipso mit den vorliegenden Versuchsergebnissen nicht beurtheilen. Erwähnenswerth scheint mir hier nur die Thatsache zu sein, dass die Annahme Rolly's, im Fieber fände eine Ansammlung sauerstoffreicher Spaltproducte statt, mit den hier gefundenen Resultaten auffallend übereinstimmt. Aus den Plexusversuchen[3]) ging seiner Zeit mit ziemlicher Sicherheit hervor, dass bei Sauerstoffdeficit sich eine zunehmende Production sauerstoffreicher Spaltproducte einstellt, die dadurch bedingt ist, dass in Folge des mangelnden Sauerstoffs die niederen Spaltproducte nicht mehr gespalten, sondern nur noch oxydirt werden. Es entspricht dies ja auch anderen biologischen Processen.

Da nun im Fieber sich ebenfalls eine mangelnde Oxydation findet, so ergäbe sich daraus eine ziemlich gute Uebereinstimmung mit der Rolly'schen Beobachtung, wenigstens in qualitativer Beziehung. Wie weit dies dagegen in quantitativer Hinsicht der Fall ist, lässt sich so nicht entscheiden. Immerhin spricht die ganz beträchtliche Reductionsverminderung dafür, dass die sauerstoffreichen Spaltprodukte in ziemlicher Menge vorhanden sein können.

Was den Eiweisszerfall anbelangt, so stimmen bekanntlich alle Autoren mit der Annahme eines ziemlich beträchtlichen Zerfalls, der im Fieberabfall sein Maximum erreicht, überein, der sehr wahrscheinlich durch die geschädigte Oxydation verursacht wird, und dessen Vorhandensein sich hier deutlich nachweisen lässt. Nun führt aber weiterhin nach Richter[4]) Sauerstoffmangel zu einer Herabsetzung des respiratorischen Quotienten, und da auch die vorliegenden Versuche zur Annahme eines Sauerstoffdeficits geführt haben, so findet die hier niedergelegte Auffassung vom Wesen des Fiebers durch die auf chemisch-klinischem Wege gefundenen Daten ihre Bestätigung.

Diese vermehrte Stickstoffausscheidung beweist, dass Eiweiss in grösserer Menge zerstört und dass vor allem die Stickstoffcomponente des Eiweissmoleküls in Angriff genommen wird, sie beweist ferner, dass diese Zersetzung nur bis zu einem gewissen Grade im Fieber vollständig erfolgt und dass der Rest erst nachher völlig abgebaut wird. Das heisst mit andern Worten die Oxydation der Stickstoffcomponente des Eiweisses erfolgt im Fieber entsprechend den hier gefundenen Resultaten unvollständig; es bleiben offenbar höher constituirte, sauerstoffreiche Körper

1) Rolly, Congress f. inn. Med. Wiesbaden 1909. cit. in Münchener med. Wochenschr. H. 21. 1856 u. a. a. O.

2) Grafe, Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels im protrahirten Hungerzustande. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 5. Bd. 1910. S. 21--52.

4) Richter, Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1906. S. 318.



zurück. Die Kohlenhydratcomponente dagegen dürfte ihres leicht oxydablen Charakters halber ziemlich erschöpfend ersetzt werden, indem ja auch der Fieberharn relativ mehr Kohlenstoff enthält[1]). Ein ähnliches Schicksal dürfte offenbar auch das Kohlenhydrat der Nahrung erleiden. Die Fähigkeit dieses letztern, für das Eiweiss und namentlich für dessen Kohlehydratcomponente vicariirend einzutreten, könnte fernerhin dahin interpretirt werden, dass der Fiebernde ein Bedürfniss nach Kohlenhydrat besitzt, was meines Erachtens darauf hinweist, dass die Kohlehydratverbrennung offenbar relativ wenig gestört sein kann.

Dass ausserdem der Organismus auch Fett in Angriff nimmt, trotz dessen schwerer Brennbarkeit, ist bekanntlich durch die Arbeit Staehelin's[2]) erwiesen.

Dass nun die Stickstoffausscheidung im Fieberabfall ihr Maximum erreicht, lässt sich meines Erachtens von dem hier gewonnenen Gesichtspunkt ohne Schwierigkeit verstehn. Der Fieberabfall ist das Zeichen, dass der Fieberreiz sein Ende erreicht hat. Nun findet sich ein grosser Blutreichthum der mit halb oxydirten Spaltproducten gesättigten Gewebe. Für die grosse Sauerstoffmenge aber ist nicht mehr die früher übergrosse Nachfrage vorhanden; es bleibt daher genügend übrig zur völligen Zerstörung der oxydablen Stoffe. D. h. in diesem Stadium kann die Zelle alle ihre sauerstoffreichen Oxydationsproducte spalten und abstossen. Damit aber nehmen die sauerstoffarmen Spaltproducte wieder relativ zu, die Gewebsreduction wird intensiver und erreicht schliesslich die Norm. In dieser Zwischenzeit aber muss unter Berücksichtigung der grossen Sauerstoffmenge und der verbrennbaren Stoffe eine quantitativ sehr umfangreiche und qualitativ annähernd normale Oxydation stattfinden. Das heisst, die Energieproduction steigt so intensiv, dass zur Garantirung eines Energiegleichgewichts eine je nach den Umständen rasche, aber im Allgemeinen energische Temperatursenkung durch wärmeregulatorische Einflüsse wohl verständlich wird.

Wohl das ausdruckvollste und klinisch ältest bekannte Symptom eines fieberhaften Zustandes aber ist neben der Temperaturerhöhung die Störung zahlreicher Organfunctionen, wie z. B. der Nieren, des Darmtractus und des Nervensystems.

Es sind nun bekanntlich die Meinungen getheilt, inwiefern diese Functionsstörungen als die Folge des Fiebers allein oder rein toxischer Wirkung anzusehen sind und nimmt wohl Aronsohn in seiner Fieberlehre[3]) den exponirtesten Standpunkt ein, indem er, wie oben bemerkt, alles, was nicht zum Bilde seines sog. einfachen aseptischen Wärmestichfiebers gehört, als Toxinwirkung anspricht. Aus den Versuchen (s. o.) geht nun aber mit Sicherheit hervor, dass sich beim Wärmestich-, beim aseptischen und beim septischen Fieber eine quantitativ mehr oder weniger

---

1) **Magnus-Alsleben**, Ueber die Ausscheidung des Kohlenstoffs im Harn. Zeitschr. f. klin. Med. 68. Bd. S. 358—401.

2) **Staehelin**, Ueber Stoffwechsel und Energieverbrauch bei der Surraerkrankung. Arch. f. Hygiene. 50. Bd. 1904. S. 77—96. Arch. f. Hygiene. 50. Bd. S. 77.

3) **Aronsohn**, Allgemeine Fieberlehre. Berlin 1906.



gesteigerte, qualitativ aber eine durchgehend herabgesetzte qualitative Oxydation findet, die bei der Wärmestichhyperthermie beginnend im septischen Fieber ihr Maximum erreicht. Es bestehen demnach nur relativ geringgradige quantitative Unterschiede zwischen den drei Kategorien, aber keine principiellen. Damit aber wird es sehr viel wahrscheinlicher, dass die sogenannten Fiebersymptome weniger der Aetiologie als der Intensität des Fiebers zuzuschreiben sind. Es dürften in den genannten klinischen Fiebersymptomen daher zum eigentlichen Fieberbegriff gehörende Erscheinungen vorliegen, die demnach wohl zu unterscheiden sind von den sog. klinischen Symptomen der Infectionskrankheiten, Scarlatina, Morbilli etc. Diese mehr theoretisch begründete Darstellung gewinnt aber noch an Wahrscheinlichkeit, dadurch, dass diese Functionsstörungen in den vorliegenden Versuchen eine meines Erachtens ziemlich einwandfreie Erklärung finden.

Aus den Plexusversuchen ging nämlich hervor, dass die Secretion mit der Menge des vorhandenen Sauerstoffes, nicht aber mit der Intensität der Oxydation steigt, d. h. bei reichlicher Sauerstoffmenge war sie sehr energisch, bei Steigerung der Oxydation durch das Licht, d. h. durch Oxydationsreize dagegen ging sie bald zurück, was dahin interpretirt werden kann, dass hier offenbar der Sauerstoff mehr oder weniger mit Beschlag belegt war, d. h. dass die Energieproduction infolge der Verbrennung zur Secretion allein nicht genügt, sondern dass dem Sauerstoff hierbei noch eine specielle Bedeutung zukommt.

Ueberträgt man dies auf den Warmblüterorganismus, so kommt man zu folgender Ueberlegung:

Der gesunde Zustand ist offenbar auch der optimale Zustand für die Secretion, weil er mit einer relativ reichlichen Sauerstoffversorgung der Gewebe verknüpft ist.

Im Fieber aber wird aller Sauerstoff zu oxydativen Zwecken in Anspruch genommen und so der Secretion entzogen, abgesehen davon, dass infolge der subnormalen Oxydation auch die Energieproduction mehr oder weniger leidet. Es ist deshalb wohl zu verstehen, dass die Magen- und Darmsaftsecretion zurückgeht. Noch in viel auffälligerer Weise nun als diese Organe sind die Nieren von der Sauerstoffmenge abhängig[1]), sodass, da bei deren Entzündung vor Allem die Albumuninausscheidung und Undichtigkeit das hervorstechendste Symptom ist, es sehr wohl zu verstehen ist, dass sogen. febrile Albuminurie auftreten kann, und zwar, wie es den klinischen Beobachtungen und auch dieser Erklärung entspricht, am deutlichsten bei schwerem Fieber.

Ebenso lässt sich auch die nervöse Störung verstehen. Unter Berücksichtigung der Thatsache, dass schon eine geringe CO-Vergiftung, d. h. Sauerstoffentziehung allgemeine Mattigkeit und Kopfschmerz verursacht, kann auch primäre Sauerstoffmangel dieselben Beschwerden hervorrufen.

Bei all diesen Darlegungen konnte nun ausserdem die toxische Wirkung der unvollständig oxydirten Spaltproducte, die nach den Plexus-

1) Cohnheim, Physiologie der Verdauung und Ernährung. 1909. S. 301.



versuchen wohl sicher steht, in ihrer ganzen Bedeutung nicht berücksichtigt werden, doch dürften weitere Versuche den grossen biologischen Einfluss derselben wohl zweifelsohne erweisen und präcisiren. Bei den nervösen Beschwerden dürften sie neben dem directen Sauerstoffmangel wohl die Hauptbedeutung beanspruchen.

V. Zusammenfassung.

1. Entzündung entsteht, wenn ein sogen. Entzündungsreiz, der die specifische Fähigkeit besitzt, anregend in die Oxydationsprocesse der Zelle einzugreifen, die Gewebe in einem Maasse irritirt, dass das dadurch gesteigerte Sauerstoffbedürfniss nicht mehr gesättigt werden kann und eine quantitativ gesteigerte, aber qualitativ subnormale Oxydation mit deutlichem Sauerstoffdeficit eintritt.

2. Der normalen Körpertemperatur des Warmblüters entspricht eine bestimmte, normale Oxydationsintensität der Gewebe.

Rascher Temperaturwechsel mit physikalischer Wärmeregulation ist hierauf ohne Einfluss.

Bei langsamer Temperaturänderung vermittelst chemischer Wärmeregulation wird diese Oxydation stets herabgesetzt.

Bei erhöhter Temperatur sinkt die Gewebeoxydation und umgekehrt.

3. Im Wärmestichfieber findet eine allgemeine, leichte, entzündliche Reizung des ganzen Organismus statt mit Erhöhung der Bluttemperatur infolge primärer Oxidationsverminderung.

4. Im Fieber findet sich eine allgemeine ausgesprochene entzündliche Reizung des Organismus. Wenn die Oxydation soweit gesunken ist, dass sie dem Energiebedürfniss nicht mehr entspricht, so tritt infolge der chemischen Wärmeregulation eine Temperaturerhöhung in entsprechendem Grade ein.

Septische und aseptische Fieber zeigen nur graduelle Verschiedenheiten.

Der Schüttelfrost entsteht, wenn bei gesundem Vasomotorensystem die Oxydation trotz der chemischen Wärmeregulation, sei es primär, sei es durch neue Reize abnorm gesunken ist.

Der Collaps ist der Ausdruck einer stark gelähmten Oxydation, die durch das geschädigte Gefäss- und Nervensystem nicht mehr compensirt werden kann.

Wenn nun diese Darstellung hier und da auch hypothetisches Gebiet betrat, so sei die Bemerkung erlaubt, dass dies in dem Bestreben geschah, die Bedeutung der Versuchsresultate in klarere Beleuchtung zu bringen.

Da in der ganzen Darlegung als die Quintessenz der Fieberversuchsresultate das Sauerstoffdeficit hervorgehoben wurde, so muss die nächste Aufgabe erstreben, diese Behauptung zu stützen und den Einfluss des Sauerstoffs im Fieber zu präcisiren, eine Versuchsreihe, von der, wie ich hoffe, bald die Resultate mitgetheilt werden können.



X.

Aus der medicinischen Klinik in Halle.

Weiteres zur Kenntniss des Diabetes mellitus.

Von

Privat-Docent Dr. **Oswald Baumgarten.**

Die Ansicht der Autoren war bisher eine getheilte betreffs der Frage, ob entsprechend der Hypothese von Emil Fischer (1) auch im Organismus aus Traubenzucker (Glukose) durch Oxydation der Alkoholgruppe Glukuronsäure entstehen und so zu einer gepaarten Verbindung führen könne. Es ist schon von anderer Seite (2) der naheliegende Weg eingeschlagen worden zu untersuchen, ob beim Diabetiker, dem die Mehrzahl der Autoren ein herabgesetztes Oxydationsvermögen zuschreibt, eine solche Oxydation zu Glukuronsäure nachweisbar ist.

Ferner wurde auf Grund des negativen Ausfalls der Naphthoresorcinprobe (3) in mehreren Fällen von Coma diabeticum (4), die auch nicht nach Eingabe von 3 g Natron salicylicum positiv wurde, die Ansicht geäussert, dass dem Diabetiker keine Glukoronsäure zur Verfügung zwecks Paarung mit Salicylsäure gestanden hätte. Tollens und Stern freilich äusserten sich vorsichtiger (5) zu der Frage, da sie in ihrem Falle den Phloroglucidwerth des Urins oder vielmehr das eventuelle Fehlen von Furfurol beim Destilliren des Urins mit Salzsäure nicht feststellten, weil die vorherige Tennung des Bleiniederschlages vom Zucker nicht gelang. Bei einem zweiten Falle, einem jugendlichen Diabetiker mit geringerer Toleranz für Kohlenhydrate und fehlender Acetessigsäure im Harn konnten die Autoren Glukurosäure in normalen Grenzen (d. h. ca. 0,3—0,4 g pro die) und auch nach Eingabe von Natr. salicylic. Vermehrung entsprechend obigen Werthen ermitteln.

Ich habe mich des Thymols bedient, um an der leicht isolirbaren Dichlorthymolglukuronsäure nach Blum festzustellen, ob diese Verbindung im diabetischen[1]) Organismus aufträte oder nicht.

Thymol.

Das Thymol steht wie das Carvacrol in naher Beziehung zu den natürlichen Terpenen und Campherarten (6). Beide leiten sich vom Paracymol ab. Dieses kann aus den Terpenen $C_{10}H_{16}$ durch Wasserstoffentziehung gewonnen werden. Auch bildet es sich bei der Einwirkung

1) Sämmtliche Diabetiker bekamen die nachstehenden Präparate erst dann, wenn durch geeignete Diät die Zuckerausscheidung constant gemacht oder zum Verschwinden gebracht worden war.



von Phosphorpentoxyd auf Campher, ferner durch Wasserstoffabspaltung aus dem Geranial (7). Von Interesse ist auch seine Verwandtschaft zum Menthol, in dem Letzteres ein hexahydrirtes Thymol ist. Es liefert beim Erhitzen mit Phosphorpentoxyd Meta-Kresol unter Abspaltung von Propylen und besitzt daher die Formel:

$$CH_3 \atop | \quad \bigcirc\!-\!OH \atop | \quad CH_3\!-\!CH\!-\!CH_3 \quad = (CH_3)_2.CH:CH_3(CH_3)(OH).$$

Das Thymol bildet grosse, farblose, durchsichtige Krystalle, riecht nach Thymian, löst sich in 1100 Theilen Wassers, leicht dagegen in Alkohol, Eisessig und Aether und ist mit Wasserdämpfen flüchtig (8). Die wässrige Lösung wird von Eisenchlorid nicht gefärbt und von Bromwasser nur milchig getrübt. Thymol wird als antiseptisches Mittel benutzt und kann wegen seiner geringen Giftigkeit im Gegensatz zum gewöhnlichen Phenol innerlich angewendet werden. Daher rührt denn auch seine Empfehlung gegen Anchylostomum duodenale, wo es bis zu 4 g, halbstündlich 1 g verordnet wird, und als Bestandtheil von Condensationsproducten, um antiseptische Eigenschaften auf die Darmschleimhaut zu entfalten (9).

Das Verhalten im Organismus studirte eingehend Blum, nachdem bereits andere Forscher (10) werthvolle Resultate gefunden hatten. Das Ergebniss der Untersuchungen Blum's (11) lässt sich dahin zusammenfassen, dass das Thymol, soweit es nicht aus den Fäces ausgeschieden wird, beim Menschen im Harn als das Chromogen eines grünen Farbstoffs, Thymolschwefelsäure, Thymolhydrochinonschwefelsäure und Thymolglukuronsäure erscheint.

Im Einzelnen hebe ich aus den Untersuchungen Blum's hervor: in einem Falle schied ein Mann nach 3 g Thymol innerhalb 24 Stunden soviel Thymolglukuronsäure aus, wie 0,2025 g Dichlorthymolglukuronsäure entspricht. In einem anderen Falle wurde die Aetherschwefelsäurebestimmung ausgeführt, welche in Uebereinstimmung mit den früheren Beobachtungen von Baumann und Herter eine starke Vermehrung ergab. So lieferten z. B. 100 ccm Thymolharn von dem Baryumsalz der Sulfatschwefelsäure 0,066 g, der Aetherschwefelsäure 0,159 g, also ein Verhältniss A : B = 1 : 2,4, während an 3 Normaltagen sich dasselbe wie 1 : 0,12 durchschnittlich gestaltete.

Die Sulfatschwefelsäure wurde nach der Methode von Baumann aus dem mit Essigsäure angesäuerten Harn mit $BaCl_2$ ausgefüllt, die Aetherschwefelsäure an einer getrennten Portion in der von Salkowski (12) angegebenen Weise bestimmt. Zur Gewinnung der gepaarten Glukuronsäuren schloss ich mich der Vorschrift von Blum an. Der Harn wurde mit $^1/_3$ seines Volumens concentrirter Salzsäure und darauf mit mindestens eben so viel einer verdünnten Lösung von unterchlorigsaurem Natron versetzt und nach beendeter Krystallisation, d. h. nach ca. 4 Tagen



filtrirt. Der Filterrückstand wurde zunächst mit Wasser gewaschen und dann mit Sodalösung übergossen. Es filtrirte eine schmutzig braune Flüssigkeit, die das Natriumsalz der Säure und die Chlorverbindungen des Thymols und Hydrochinons enthielt. Um Letztere von dem Salze abzutrennen, wurde mehrfach mit Aether ausgeschüttelt, bis die wässrige Lösung rothbraun und völlig klar geworden war und der Aether keinen Farbstoff mehr aufnahm. Der wässrigen Lösung wurde Schwefelsäure zugesetzt. Sofort fiel quantitativ die Säure in feinen weissen Nadeln aus. Der Niederschlag wurde auf ein Filter gebracht, mit Wasser ausgewaschen und über Schwefelsäure bis zum constanten Gewicht getrocknet. Die Substanz wurde noch einmal in gleicher Weise gereinigt und stellte dann eine weisse Masse dar. Die so gewonnene Dichlorthymolglukuronsäure $C_{16}H_{22}Cl_2O_4$ ist in kaltem Wasser unlöslich, in sehr viel kochendem geht sie in Lösung, ist ferner in Alkohol, Aether, Benzol, Aceton und Alkalien leicht löslich, sehr widerstandsfähig gegen Mineralsäuren in der Kälte, dreht links, reducirt nicht und hat einen Schmelzpunkt von 125 bis 126°.

Ich selber nahm 7,5 g Thymol, in halbstündigen Intervallen je 0,5 g, und fand am Versuchstage 2,433 g, am folgenden Tage noch weitere 0,1685 g Dichlorthymolglukuronsäure im Harn. Die Schwefelsäurewerthe, als Baryumsalz berechnet, ergaben am Versuchstage 0,8516 g Sulfat- und 4,1738 g Aetherschwefelsäure, also A : B = 1 : 4,9. Am folgenden Tage, wo ebenfalls noch eine Vermehrung der Glukuronsäureausscheidung bestand, waren die Schwefelsäurewerthe 3,638 g bzw. 1,168, also A : B = 3,12 : 1, während vor der Verabfolgung von Thymol die Werthe A : B = 12 : 1 sich verhielten.

1. Schwerer Diabetiker. Verabfolgung von 2,4 g Thymol in halbstündigen Intervallen je 0,2 g von früh 7 Uhr bis 12½ Uhr Mittags. Die bis 1 Uhr aufgefangene Harnmenge war hell, betrug 1200 ccm und enthielt 0,0355 g Dichlorthymolglukuronsäure. Eine weitere Portion, mässig dunkel, ohne eigentlich typische Carbolharnfarbe, wurde 2½ Uhr entleert, betrug 400 ccm und enthielt 0,2133 g der gepaarten Säure, die nächstfolgende Portion von 410 ccm bis 4 Uhr, kaum noch dunkel, 0,0451 g, während die folgenden. von nachmittags 4 Uhr bis früh 7 Uhr entleerten, Portionen zusammen 2710 ccm betrugen, vollständig normale Färbung zeigten und nur noch 0,0531 g Dichlorthymolglukuronsäure nachweisen liessen, insgesammt also in 24 Stunden 0,347 g. Die zugehörigen Sulfat- und Aetherschwefelsäurewerthe[1]) betrugen, auf die 4 Portionen Urin berechnet:

0,922	bzw.	0,381	g	A : B = 2,42 : 1
0,363	bzw.	0,543	g	A : B = 0,71 : 1
1,016	bzw.	0,305	g	A : B = 3,33 : 1
?	bzw.	1,099	g	A : B = ?

Die Bestimmungen der Oxalsäure boten vor, nach und während des Versuchstages nichts Charakteristisches. Auch war der Harn der Patientin frei von Pentosen.

1) Diese und sämmtliche folgenden Schwefelsäurewerthe sind als Baryumsulfat berechnet.



Anmerkung 1. 36jährige Patientin, von Vaters Seite her mit Diabetes belastet, erkrankte vor 2 Jahren unter den Erscheinungen hochgradiger Polyurie und Polydipsie, Schwindelanfällen, Herzklopfen, Ohrensausen und allmählich zunehmenden Sehstörungen. Bei der Aufnahme in die Klinik bot die Kranke die Zeichen fortgeschrittenen Kräfteverfalls und Reduction des Ernährungszustandes: Der Urin war stark sauer, enthielt 5,5 pCt. Traubenzucker, reichlich Acetonkörper, keine Pentosen. Diätetische Behandlung hatte nur unbedeutenden Einfluss auf Zucker- und Acetonkörperausscheidung.

2. Mittelschwerer Fall. Verabfolgung von 7,5 g Thymol, à 0,5 g in halbstündlichen Intervallen früh 7 Uhr bis 2 Uhr Mittags. Die einzelnen aufgefangenen Urinportionen wurden derart vermischt, dass die vollkommen hellen Urine von früh 7 bis 8 Uhr 30 Min. und Abends 7 Uhr 45 Min. bis zum anderen Morgen 7 Uhr vereinigt werden, ebenso die typischen Carbolharne von früh 8 Uhr 30 Min. bis 5 Uhr 50 Min. Nachmittags und schliesslich eine Portion, die nur schwach dunkel gefärbt war, von 5 Uhr 50 Min. bis 7 Uhr 45 Min. Nachmittags für sich untersucht wurde. Die helle Mischung, in einer Menge von 2310 ccm, enthielt 1,259 g, der dunkelgefärbte, 1550 ccm betragende Harn, 0,417 g und der weniger intensiv gefärbte Urin, 680 ccm, 0,215 g, insgesamt also 1,9 g Dichlorthymolglukuron. Die zugehörigen Mengen an Schwefelsäure waren:

4,732 bezw. 2,158 g A : B = 2,2 : 1,
1,486 bezw. 3,819 g A : B = 0,39 : 1,
1,685 bezw. 0,583 g A : B = 2,47 : 1.

Die Mengen wasserfreier Oxalsäure überschritten auch hier vor, bei und nach dem Versuch nie die Tagesmenge von 0,025 g.

Anmerkung 2. 47jähriger Bergmann litt seit etwa 10 Wochen an gesteigertem Durstgefühl und grossen Urinmengen. Beim Eintritt in die Klinik konnte neben verschiedenen Unfallsfolgen eine alte rechtsseitige Spitzentuberculose nachgewiesen werden. Gleichwohl war der Kräftezustand günstig, Musculatur und Fettpolster zeigten regelrechte Entwicklung. Der Urin enthielt bei einer Menge von 4000 ccm 7,5 pCt. Zucker, war im Uebrigen frei von pathologischen Bestandtheilen, insbesondere von Pentosen und Acetonkörpern. Letztere traten jedoch bei stärkerer Einschränkung der Kohlenhydrate auf.

3. Leichter Diabetiker. Verabfolgung von 7,5 g Thymol à 0,5 g in halbstündlichen Intervallen wie oben. Die einzeln aufgefangenen Harnportionen wurden auch hier wieder derart vermischt, dass die vollkommen hellen Urine von früh 7 Uhr bis 10 Uhr 30 Min., von 4 Uhr 45 Min. bis 6 Uhr Nachmittags und 6 Uhr 30 Min. Abends bis 7 Uhr früh vereinigt, insgesammt 1850 ccm betrugen, die halbdunklen Portionen von 10 Uhr 30 Min. bis 12 Uhr 30 Min. und von 6 bis 6 Uhr 30 Min., zusammen 490 ccm, und ebensoviel die Harne mit typischer Dunkelfärbung von 12 Uhr 30 Min. bis 4 Uhr 45 Min. An Dichlorthymolglukuronsäure wurden aus diesen 3 Mischungen 0,216 g, 0,420 g und 0,504 g, zusammen 1,140 g gewonnen. Die gefundenen Mengen an Schwefelsäure betrugen:

6,183 bezw. 2,903 g A : B = 2,13 : 1,
0,815 bezw. 1,112 g A : B = 0,73 : 1,
0,595 bezw. 1,519 g A : B = 0,39 : 1.



Die Schwefelsäurewerthe boten hier ebenso wie bei dem vorhergehenden Falle am Tage nach der Verabfolgung des Thymols keine erheblichen Abweichungen mehr von den Durchschnittswerthen; auch die Oxalsäuremenge überschritt während des Versuchstages und nach demselben kaum 0,02 g in 24 Stunden.

Anmerkung 3. 60jähriger Bergmann gab an, seit einigen Wochen an vermehrter Urinausscheidung und gesteigertem Durstgefühl zu leiden. Ausser Zeichen fortgeschrittener Arterienverkalkung wurde bei dem Kranken Diabetes mit täglichen Zuckerausscheidungen bis zu 220 g festgestellt. Bei strenger Diät ging die Zuckerausscheidung auf ein Minimum herunter; die Toleranz für Kohlenhydrate steigerte sich wesentlich. Acetonkörper traten nicht im Urin auf. Pentosen waren nicht nachweisbar.

Vergleichen wir die gewonnenen Resultate mit einander, so finden wir analog den Untersuchungen Blum's auch beim Diabetiker die Fähigkeit, nach Verabfolgung von Thymol, gepaarte Glukuronsäure zu bilden, in unverändertem Maasse. Analog fiel auch die enorm gesteigerte Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren und der Rückgang der Sulfatschwefelsäure aus. Für die Elimination von Oxalsäure ergaben sich auch für die Thymolharne der Diabetiker normale Werthe.

Citral.

Die Beziehungen des Citrals $C_{10}H_{16}O = C_8H_{14} : CH . COH$ zu den Zuckerarten sind lediglich durch seine Aldehydnatur (13) gegeben. Dementsprechend lässt er sich auch als Bisulfitverbindung mit Soda versetzten wässerigen Lösungen entziehen (14). Bei längerem Kochen mit verdünnter Sodalösung wird Citral ziemlich glatt in Methylheptenon und Acetaldehyd gemäss der Gleichung

$$\underset{\displaystyle CH_3}{C_6HC} : CH . CHO + H_2O = C_6H_{11} . \underset{\displaystyle CH_3}{CO} + CH_3 . COH$$

zerlegt.

Seit 1891 ist bekannt, dass der Aldehyd des primären, ungesättigten aliphatischen Alkohols Geraniol identisch mit dem besonders im Lemongrasöl beobachteten Citral ist. Geraniol ($C_{10}H_{18}O$) liefert bei der Oxydation mit Bichromat und Schwefelsäure den Aldehyd $C_{10}H_{16}O$ [Citral (15)]. Andererseits lässt sich das Geraniol durch vorsichtige Reduction mit Natriumamalgam aus Letzterem gewinnen (16). Durch vorsichtige Oxydation schliesslich wird Citral in Geraniumsäure übergeführt (17):

$$(CH_3)_2C = CH - CH_2 . CH_2 . \underset{\displaystyle CH_3}{C} = CH . CHO \quad \text{Citral}$$

Oxydation ↓ Reduction ↓

$$(CH_3)_2C = CH . CH_2 . CH_2 . \underset{\displaystyle CH_3}{C} = CH . CH_2 . OH \quad \text{Geraniol}$$

$$(CH_3)_2C = CH . CH_2 . CH_2 . \underset{\displaystyle CH_3}{C} = CH . COOH \quad \text{Geraniumsäure}$$



Die durch Oxydation von Geraniol erhaltenen Aldehyde bestehen nach Tiemann (18) zu ca. 90pCt. aus Citral a, während die Menge des erhaltenen Citral b (ca. 10pCt.) dagegen sehr zurücktritt. Andererseits entsteht bei vorsichtiger Oxydation des Nerols (19) das Citral a nur in untergeordneter Menge — voraussichtlich durch Umlagerung (20) aus Citral b — während das Citral b vermutlich zum Hauptprodukt wird. Man wird also das Citral a als den dem Geraniol entsprechenden Aldehyd (= Geranial) mit Configuration

$$CH_3 . C . CH_2 . CH_2 . CH : C(CH_3)_2$$
$$CHO . \ddot{C} . H$$

aufzufassen haben, während dem Citral b die Formel

$$CH_3 . C.CH_2 . CH_2 . CH . C(CH_3)_2$$
$$H . \ddot{C} . CHO$$

zuzuschreiben wäre (21). Wahrscheinlich ist das Nerol das Stereoisomere zum Geraniol; das Citral b ist mit dem Neral, das Citral a mit dem Geranial identisch.

$$CH_3 . C . CH_2 . CH_2 . CH : C(CH_3)_2$$
$$H . \ddot{C} . CH_2 . OH \quad \text{Nerol}$$
$$CH_3 . C . CH_2 . CH_2 . CH : C(CH_3)2$$
$$CH_2 . (OH)\ddot{C} . H \quad \text{Geraniol}$$

Die beiden raumisomeren Formen des Citrals beschreibt Tiemann (22) näher. Beide liefern beim Abbau mit Kaliumpermanganat und Chromsäure in gleicher Weise Aceton und Lävulinsäure und werden beide durch Pottasche gleichmässig in Methylheptenon und Acetaldehyd gespaltsn. Beide geben mit saurer Natriumbisulfitlösung normale krystallisierte Verbindungen, aus welchen sie sowohl durch NaOH als auch durch Na_2CO_3 unverändert wieder ausgeschieden werden (23). Beide gehen mit Natriumbisulfit und Natriumbicarbonat quantitativ in die labilen Sulfonsäuren über, aus welchen Natronlauge die Aldehyde regenerirt. Dagegen findet bei dieser Spaltung der Sulfonsäuren eine theilweise Umwandlung der beiden Formen in einander statt, sodass in diesem Falle nicht wieder reines Citral a oder reines Citral b zurückgewonnen wird, sondern immer nur Gemische beider, deren Semikarbazone bei 135—140° schmelzen. Ein theilweiser Uebergang der beiden Formen des Citrals in einander findet auch bei der Spaltung ihrer Semikarbazone statt. Löst man die nach der Vorschrift von Tiemann (24) getrennten Citral a und Citrol b in Petroläther, so scheidet sich beim Einleiten des Ozons ein wasserklarer Syrup $C_{10}H_{16}O_5$ ab. Dagegen wird bei Benutzung von Tetrachlorkohlenstoff oder Eisessig als Lösungsmittel ein glasiges Product von der Formel $C_{10}H_{16}O_7$ gewonnen. In letzterem Falle ist also ein normales Diazonid durch Anlagerung von 2 Mol. Ozon an 1 Mol. Citral entstanden. Dieses Diazonid verhält sich auch bei der Spaltung mit Wasser anders als das erste. Es zerfällt quantitativ in Aceton,



Lävulinaldehyd bezw. Lävulinsäure und einen Syrup, der wahrscheinlich Glyoxal enthält,

$$(CH_3)_2C \overset{}{\underset{O:O:O}{—}} CH.CH_2.CH_2C \underset{\substack{| \\ CH_3}}{\overset{}{\underset{O:O:O}{—}}} CH.CHO$$

$$\rightarrow (CH_3)_2CO + OCH.CH_2.CH_2.\underset{\substack{| \\ CH_3}}{CO} + (OCH.CHO)$$

und zwar gewinnt man aus Citral a sowohl wie aus Citral b die gleichen Resultate, ein Beweis für die Annahme, dass die von **Tiemann** als Modification des Citrals bezeichneten, beide leicht in einander überführbaren Aldehyde nicht im Verhältniss der Structurisomerie zu einander stehen, sondern ihre Verschiedenheit vielmehr auf stereochemischer Lagerung des Moleküls — wie es **Tiemann** angenommen hat — zurückzuführen ist (25).

Die physiologische Verschiedenheit beider Aldehyde des Citrals erkannte H. **Hildebrandt** (26). Er fand bei Verfütterung desselben bei Kaninchen ausser einer gepaarten Glukuronsäure einen Körper, der aus dem basischen Bleiniederschlage gewonnen und mehrmals aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt, saure Eigenschaften zeigte, bei 187° schmolz, optisch inactiv war, **Fehling**'sche Lösung auch nach dem Kochen mit Säuren nicht reducirte und die Formel

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \Big> C:CH.CH_2.CH_2.\underset{COOH}{C}:CH.COOH = C_{10}H_{14}O_4$$

besass — eine Säure übrigens, die **Hildebrandt** auch nach Verfütterung des Geraniols (27) und der Geraniumsäure erhielt (28). Weitere Versuche zeigten dann, dass das Citral b beim Kaninchen nur gepaarte Säuren lieferte, die 2-basische Säure nur aus dem Citral a gebildet sein konnte, so jedoch, dass dieselbe nur aus einem Bruchtheil der Modification „a“ entstand.

Interessant ist ferner die Beobachtung **Hildebrandt**'s, dass beim Hunde nach interner Verabfolgung von 3 ccm Citral nur gepaarte Glukuronsäuren entstanden, offenbar, weil der Organismus des Hundes die der Paarung entgangenen Theile des Aldehyds vollkommener zu oxydiren im Stande ist, als der des Kaninchens, bei dem die Oxydation anscheinend bei der 2-basischen Säure stehen bleibt.

Wurde letztere oder die Paarung an Glukuronsäure im diabetischen Organismus gefunden, während der gesunde Mensch den Aldehyd glatt oxydirte, so waren damit wichtige Thatsachen für die Beurtheilung des Wesens der Zuckerharnruhr gewonnen. Auch ich verwendete für meine Untersuchungen das von der Firma Schimmel und Co. gelieferte Citral mit 90 pCt. Citral a und 10 pCt. Citral b, indem ich 5 g dieses Körpers in Alkohol gelöst und mit Wasser verdünnt einnahm. Hier ermittelte ich die Thatsache, dass die Oxydation des Aldehyds offenbar noch weiter gegangen war, als beim Hunde, indem weder die beim Kaninchen gefundene 2-basische Säure, noch die bei diesem Thiere oder beim Hunde



beobachtete Paarung an Glukuronsäure nachweisbar war. Da auch sonst keine Produkte des intermediären Stoffwechsels vorlagen, war das Citral demnach vollkommen oxydirt. Wie verhielt sich der Diabetiker?

1. Schwerer Fall erhält 5 g Citral. Die innerhalb 24 Stunden ausgeschiedene Harnmenge betrug 1750 ccm, enthielt 1,8 pCt. Zucker und reichlich Acetonkörper. Die Oxydation des Citrals war eine vollständige, indem weder eine Paarung des Citrals mit Glukuronsäure noch die von Hildebrandt beim Kaninchen isolirte 2-basische Säure[1]) gefunden wurden.

Anmerkung 4. Die 15jähr. Patientin, bis dahin gesund, erkrankte 4 Wochen vor Aufnahme in die Klinik mit gesteigertem Durst- und Hungergefühl, starker Vermehrung der Harnabsonderung und schnell zunehmender Abmagerung und Hinfälligkeit. Bei der in ihrem Ernährungszustand stark heruntergekommenen Kranken betrugen die Urinmengen anfangs 3500—4000 ccm mit bis zu 8 pCt. Zucker. Sie waren frei von Pentosen, gaben positive Reaction auf Aceton und Acetessigsäure, die vorübergehend stärker wurde, während der Zuckergehalt unter dem Einfluss diätetischer Massnahmen zeitweise bis auf 0,1 pCt. sank, wobei die Tagesmenge des Harns unter 1000 ccm herunterging.

2. Mittelschwerer Fall im Uebergangsstadium zum schweren Diabetes. Verabfolgung von 5 g Citral. Die 24stündige Harnmenge beträgt 1750 ccm, enthält 1 pCt. Zucker, giebt positive Aceton- und schwach positive Acetessigsäurereaction. Auch hier war die Oxydation des Citrals analog dem vorhergehenden Falle eine vollständige.

Anmerkung 5. 45jähr. Patientin klagte seit 4 Monaten über häufiges Erbrechen und zunehmende stärkere Abmagerung, seit 4 Wochen über vermehrtes Durstgefühl und gesteigerte Urinabsonderung. Bei der Aufnahme in die Klinik betrug die Harnmenge 2600 ccm, enthielt 9 pCt. Zucker und gab schwache Aceton- und fehlende Acetessigsäurereaction. Unter diätetischer Behandlung sank die Urinmenge auf 1500—1750 ccm und ihr Zuckergehalt auf 1 pCt., dagegen wurden die Reactionen auf Aceton und Acetessigsäure stark positiv, so dass eine völlige Entziehung der Kohlenhydrate unterblieb.

3. Mittelschwerer Fall. Verabfolgung von 5 g Citral. Urinmenge beträgt 2690 ccm, enthält 0,1 pCt. Zucker, keine Pentosen und giebt schwache Aceton- und Acetessigsäurereaction. Weder Paarung des Citrals, noch 2-basische Säure nachweisbar.

Anmerkung 6. 42jähr. Kranke, in deren Familie zu wiederholten Malen Diabetes beobachtet wurde, klagte über seit 6 Monaten zunehmende Abmagerung, starken Durst und Hunger, gesteigerte Urinabsonderung. Nach anfänglicher Zuckerausscheidung bis zu 10 pCt bei freier Diät wurde mit Herabsetzung der Fleisch- und Kohlenhydratkost schneller Abfall des Zuckers bis zu 0,1 pCt. festgestellt, während die vorher bereits schon schwach positiv ausfallende Reaction auf Aceton und Acetessigsäure völlig ausblieb.

Fasse ich die gewonnenen Ergebnisse zusammen, so besitzt der Diabetiker ebenso wie der Gesunde die Fähigkeit, Citral zu oxydiren, ohne dass es dabei zu einer Paarung mit Glukuronsäure oder zur Ausscheidung der 2-basischen Säure $C_{10}H_{14}O_4$ kommt. Auch die Oxalsäurewerte

1) Die Prüfung auf gepaarte Glukuronsäuren und die 2-basische Säure etc. wurden genau nach der von Hildebrandt gegebenen Vorschrift angestellt.



— was ich nur beiläufig erwähnen will — schwankten in normalen Breiten zwischen 0,016 und 0,022 g.

Hatte ich am Thymol feststellen können, dass eine Methylgruppe im diabetischen Organismus ebensowenig wie im normalen oxydirt wird, wendete ich mich solchen Verbindungen zu, welche statt einer Methyl- eine Alkoholgruppe, also ein anoxydirtes Methyl, statt CH_3 demnach $CH_2 . OH$ enthalten. Von besonderem Interesse schienen mir Untersuchungen über nachstehende 4 Körper: Aethylenalkohol, Glykolsäure, Methylal und Acetal.

Aethylenalkohol.

Als Typus der 2-wertigen Alkohole $C_n H_{2n} (OH)_2$ und bisher als einziger bekannt, beansprucht der Aethylenalkohol, auch Aethylenglykol oder kurzweg Glykol $C_2H_6O_2 = HO . H_2C — CH_2 . OH$ genannt, besonderes Interesse. Da das Glykol 2 Gruppen $CH_2 . OH$ enthält, deren jede in die Aldehydgruppe $— CHO$ oder in die Carboxylgruppe $CO . OH$ übergehen kann, so erscheinen die folgenden Oxydationsproducte möglich (22), je nachdem der H_2O-Austritt und der O-Eintritt in nur einer oder in beiden $CH_2 . OH$ Gruppen stattfindet:

$HO . H_2C — CH_2 . OH$ Glykol	$OHC — CH_2 . OH$ Glykolaldehyd	$OHC — CHO$ Glyoxal
$HOOC — CH_2 . OH$ Glykolsäure (1-basisch)	$HOOC — CHO$ Glyoxylsäure (Glyoxalsäure)	$HOOC — COOH$ Oxalsäure (2-basisch)

Von ihnen erhielt bereits Wurtz (30) bei gemässigter Oxydation mit HNO_3 die Glykolsäure $C_4H_4O_6$ und die Oxalsäure $C_2H_2O_4$.

Wichtig für den Nachweis des Aethylenalkohols ist die Eigenschaft desselben, mit H_2O_2 in Gegenwart von Ferroverbindungen Glykolaldehyd oder $C_2H_6O_2 . HBr.$ bei der Einwirkung von HBr. (31) zu geben.

Sämmtliche 6 Verbindungen sind optisch inactiv und gährungsunfähig. Mit Ausnahme der Glykolsäure reduciren sie Fehling'sche Lösung und lassen sich in Form von charakteristischen Phenylhydrazinverbindungen aus dem Harn isoliren. Glykolaldehyd liefert bei Einwirkung von essigsaurem Phenylhydrazin während 24stündiger Erwärmung im Brutschrank auf 40° ein Osazon vom Schmelzpunkt 169—170°, desgl. Glyoxal (32). Die Glyoxylsäure giebt mit essigsaurem Phenylhydrazin schon in der Kälte ein Hydrazon, das sich bei 137° zersetzt (33). Zum Nachweis der Glykolsäure wird der Harn mit einigen Tropfen Salzsäure bis zur schwachsauren Reaction versetzt, nach Zugabe von Phenylhydrazin im Ueberschuss auf dem Wasserbade zur Syrupconsistenz eingedampft, und die am Boden haftende Masse zur Entfernung überschüssigen Phenylhydrazins mit Aether angerührt und von dem gelben Krystallbrei abgesaugt. Letzterer wird im Vacuum getrocknet und aus Essigäther umkrystallisirt. Bei genügender Concentration erfolgt die Abscheidung in schneeweissen, durchsichtigen und lichtbrechenden prismatischen Nadeln vom Schmelz-



punkt 115—120°. Die Oxalsäure wird nach der von Salkowski (34) angegebenen Methode bestimmt. Zu diesem Zweck wird eine grössere Menge (meist 500 ccm) Harn auf ein kleines Volumen eingedampft, nach dem Erkalten mit 20 ccm Salzsäure versetzt, zu wiederholten Malen im Scheidetrichter mit Aether-Alkohol (9+1) ausgeschüttelt, der Destillationsrückstand mit Alkohol in eine Schale gespült und auf dem Wasserbade erhitzt, bis der Geruch von Aether und Alkohol verschwunden ist. Die wässerige Lösung wird nach dem Erkalten mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, mit 2—3 ccm 10 proc. Chlorkalklösung versetzt, mit Essigsäure angesäuert, am nächsten Tage durch ein Filter mit bekanntem Aschengehalt filtrirt, ausgewaschen, getrocknet und heftig geglüht, wobei oxalsaurer Kalk in Calciumoxyd übergeht. Die Asche, nach dem Abkühlen gewogen und mit $\frac{90}{56}$ multipliciert, giebt die Menge der wasserfreien Oxalsäure. Beim Prüfen mit verdünnter Salzsäure darf sich keine Kohlensäure entwickeln; die Reaction mit Ammoniummolybdat auf Phosphorsäure muss negativ ausfallen.

Die ersten physiologischen Untersuchungen theilt Pohl (35) mit: nach ihm erwies sich das Glykol auch in grossen Dosen für den Organismus des Hundes indifferent. Pohl konnte die Bildung von Glyoxal, als einer höchst giftigen Substanz ausscheiden. Dagegen giebt der Aethylenalkohol zu einer erheblichen Oxalatausscheidung Anlass. Die Ursache dieser Erscheinung vermutete er in der Symmetrie des Moleküls

$$\begin{matrix} CH_2 . OH \\ \dot{C}H_2 . OH \end{matrix}$$

Setze die Oxydation gleichzeitig an beiden CH_2-Gruppen ein, so müsse es zur Bildung der symmetrischen Oxalsäure kommen. Beginne die Oxydation einseitig, dann sei durch das Glykolsäure- und Glyoxylsäurestadium hindurch die völlige Verbrennbarkeit ermöglicht.

Paul Mayer (36) vervollständigte die Untersuchungen über Aethylenglykol. Er fand, dass derselbe auch im Kaninchenleib über Oxalsäure verbrannt wird und bei Verabfolgung von 10 g auch die Ausscheidung von Glyoxylsäure zur Folge hatte. Gab er grössere Mengen von Glykol den Versuchsthieren, so gingen dieselben zu Grunde, und in den Nieren zeigte sich massenhaft oxalsaurer Kalk.

Die Untersuchungen Pohls am Hunde konnte ich bestätigen, indem ich nach 20 g Glykol per os eine erhebliche Steigerung der Oxalsäuremenge beobachtete, die am 2. Tage nahezu 0,1 g erreichte. Dabei wurde das Befinden des Thieres auch nicht im Geringsten beeinträchtigt.

Analog fielen die Resultate bei mir aus, indem ich nach Einnahme von 40 g Aethylenalkohol in einer 24stündigen Urinmenge von 2285 ccm 0,0584 g wasserfreier Oxalsäure ausschied, ohne dass das Ausgangsmaterial oder andere Abbauproducte oder Zuckerarten beobachtet wurden.

1. Schwerer Diabetiker mit starker Aceton- und Acetessigsäurereaction im Urin erhält 35 g Glykol in Wasser gelöst. Urinmenge beträgt 2800 ccm, der Zuckergehalt 2 pCt. und ist bei gleicher Diät nicht gegen die vorhergehenden Tage vermehrt. Der Harn zeigt auch keine



Vermehrung der gepaarten Glukuronsäuren, giebt nach der Vergährung keine Aldehyd- und Phenylhydrazinreaction und keine Reduction; die 24 stündige Oxalsäuremenge beträgt 0,0616 g.

Anmerkung 7. 35jähriger Bergmann, erblich nicht belastet, erkrankte vor 5 Monaten mit Mattigkeit in den Beinen, erhöhtem Durstgefühl, Trockenheit im Munde, gesteigertem Appetit und vermehrter Urinmenge. Bei strenger Diät und gleichzeitiger Reduction der Eiweissbestandtheile der Nahrung und Vermehrung ihres Fettgehaltes auf 175 g, zeitweise 216 g pro Tag, wird der vor der Behandlung 8 pCt. enthaltende Harn nahezu (0,3 pCt.) zuckerfrei. Das Körpergewicht, welches bei der Aufnahme in die Klinik 55 kg betrug, steigt vorübergehend auf 65—66$^1/_2$ kg und hält sich am Ende der klinischen Behandlung, d. h. 6 Wochen nach Beginn derselben bei hoher Fettzufuhr auf 63 kg. Eisenchloridreaction andauernd stark positiv.

2. Schwerer Diabetiker (cfr. Anmerkung 1) mit starker Aceton- und Acetessigsäurereaction im Urin erhält 40 g Aethylenglykol in Wasser gelöst. Harnmengen betragen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen:

3080 ccm mit 2,9 pCt. Zucker und 0,0794 g Oxalsäure.
3600 ccm mit 3,0 pCt. Zucker und 0,0274 g Oxalsäure.
3110 ccm mit 3,0 pCt. Zucker und 0,0107 g Oxalsäure.

Im Uebrigen dasselbe Ergebniss wie bei der vorhergehenden Kranken. Demnach oxydirt der Diabetiker in gleicher Weise ihm zugeführten Aethylenalkohol wie der Gesunde unter Steigerung der Oxalsäureausscheidung.

Glykolsäure.

Das erste Oxydationsproduct des Aethylenalkohols ist die Glykolsäure $C_2H_4O_3 = HOOC — CH_2 . OH$ (37). Ihre Beziehungen zu den Zuckerarten werden durch folgende Thatsachen festgelegt: Glykolsäure entsteht durch Oxydation von Glykolose mit Bromwasser (38). Ebenso wird sie beim Kochen mit Fehling'scher Lösung unter anderen Stoffen aus l-Arabinose (39), aus Traubenzucker (40), einigen anderen Hexosen und deren Derivaten, wie z. B. der Glukonsäure durch Behandlung mit Silberoxyd (41) gewonnen. Weiterhin liefern alle den Glykosen ähnliche Verbindungen, wenn sie das Radical $CH_2 . OH$ enthalten und von Silberoxyd überhaupt angegriffen werden, wie z. B. das Glycerin (42) Glykolsäure.

Indessen erfolgt die zweckmässigste Darstellung nach A. Hölzer (43) durch Kochen von verdünnter Monochloressigsäure mit pulverisirtem Marmor am Rückflusskühler und Ueberführung des Calciumglykolates in die betr. Säure durch Behandeln mit der berechneten Menge Oxalsäure.

Für ihre Bestimmung wichtig ist die Erfahrung, dass die Glykolsäure nur spurweise mit Wasserdämpfen flüchtig ist, wässrigen Lösungen durch Aether nur zum geringsten Theil entzogen wird und ein gut krystallisirendes Calciumsalz $= Ca(C_2H_3O_3)_2 + 4H_2O$ (44) bildet. Durch Oxydation mit concentrirter Salpetersäure geht die Glykolsäure in Oxalsäure über, ebenso wie sie aus Letzterer durch Reduction mit Zink und Schwefelsäure (45) gewonnen wird.

Die Oxydation zu Oxalsäure im Organismus musste um so eher erwartet werden, nachdem der Beweis erbracht worden war, dass ihr



Reductionsproduct, das Glykol, eine deutliche Vermehrung der Oxalsäureausscheidung im Urin zur Folge hatte. Die Untersuchungen Pohls (46) lehren das Gegentheil: Die Glykolsäure wird vom Hunde, ohne Oxalsäure zu bilden, oxydirt. Auch an mir selbst vorgenommene Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse Pohl's, da die Oxalsäureausscheidung nach 10 und nach 20 g Glykolsäure an 2 aufeinanderfolgenden Tagen 26 mg nicht überschritt. Verhielt sich der Diabetiker analog, so war damit eine weitere Stütze für meine Anschauung, dass die diabetische Stoffwechselstörung in letzter Linie nicht eine oxydative ist, gewonnen.

Schwerer Diabetiker mit starker Aceton- und Acetessigsäurereaction im Urin erhält 20 g Glykolsäure. Die an 2 aufeinanderfolgenden Tagen entleerten Harnmengen betragen 2610 ccm mit 3,75 pCt. Zucker, 2915 ccm mit 4,75 pCt. Zucker und enthalten 0,02 bzw. 0,024 g wasserfreier Oxalsäure. Eine Vermehrung der gepaarten Glukuronsäuren ist nicht nachweisbar. Der Harn giebt nach der Vergährung weder einen positiven Ausfall der Aldehydreactionen noch der Phenylhydrazin- oder Reductionsprobe.

Anmerkung 8. 37jähriger Bergmann bemerkte seit $^5/_4$ Jahren constante Gewichtsabnahme und zunehmendes Schwächegefühl. Seit dieser Zeit litt er an quälendem Durst und vermehrter Urinabsonderung. Die Zuckermengen hätten zeitweise bis über 10 pCt., vorübergehend nach diätetischer Behandlung nur 1,5 pCt. betragen. Bei der Aufnahme in die Klinik befand sich der Kranke in hochgradig reducirtem Ernährungszustand. Die Patellarreflexe waren fast erloschen. Ausserdem bestanden Sehstörungen, die in doppelseitigem Linsenstaar ihre Ursache hatten. Unter Einschränkung der Kohlenhydrate ging der Zucker, der anfangs 7 pCt. betrug bei Urinmengen von 6750 ccm bis etwa 2 pCt., in 2000—2400 ccm Harn enthalten, zurück. Die Eisenchloridreaction blieb andauernd stark positiv.

Aus den mitgetheilten Resultaten geht also hervor, dass auch bei der schwersten Form des Diabetes Glykolsäure, ohne Oxalsäure zu bilden oder sonstige intermediäre Stoffweckselproducte, vollständig zu Kohlensäure und Wasser oxydirt wird.

Im Zusammenhang mit den beiden vorstehenden Körpern wendete ich mich dann solchen Verbindungen zu, die in directer Beziehung zu den Alkoholen stehen — den Acetalen. Sie bilden sich als Reactionsproduct aus Aldehyden und Alkoholen unter Wasseraustritt, z. B.:

$$CH_3 - CH = O + 2(C_2H_5 - OH) = H_2O + CH_3 - CH(OC_2H_5)_2 \quad (48).$$

Acetale entstehen aber ferner sehr häufig bei der Oxydation von Alkoholen, z. B. $CH_2(O.CH_3)_2$ aus $CH_3(OH)$, indem der zunächst sich bildende Aldehyd gleich im Augenblick der Entstehung mit noch unverändertem Alkohol zusammentritt (49). Aus dem Reactionsproduct von Salzsäure auf Acetaldehyd — dem Aethylidenoxydchlorid — erhält man durch Einwirkung von alkoholhaltigen Natriumalkoholaten anhydridartige Derivate der Acetale:

$$\begin{matrix} CH_3-CH\langle^{Cl} \\ \quad\quad\quad\;\; \rangle O \\ CH_3-CH\langle_{Cl} \end{matrix} + 2NaO.C_2H_5 = 2\,NaCl + \begin{matrix} CH_3-CH\langle^{O.C_2H_5} \\ \quad\quad\quad\;\; \rangle O \\ CH_3-CH\langle_{O.C_2H_5} \end{matrix}$$

Diese Verbindungen sind aber sehr unbeständig und zerfallen schon bei gewöhnlicher Temperatur in Aldehyde und Acetale:

$$\begin{matrix} CH_3-CH\diagup^{O.C_2H_5} \\ \diagdown O \\ CH_3-CH\diagdown_{O.C_2H_5} \end{matrix} = CH_3.CH\begin{matrix}\diagup O.C_2H_5 \\ \diagdown O.C_2H_5\end{matrix} + CH_3.CHO$$

Die Acetale sind unzersetzt destillirbare Flüssigkeiten von aromatischem Geruch; in Wasser sind die niederen Glieder nicht unbeträchtlich löslich. Sie sind gegen wässrige Alkalien bei Siedehitze beständig, werden dagegen leicht von wässrigen Säuren in Aldehyd und Alkohol gespalten. Unter den einzelnen Gliedern ist das durch Oxydation von Methylalkohol leicht gewinnbare

Methylal

$CH_2.(O.CH_3)_2$ (50), in etwa 3 Theilen Wasser löslich, hervorzuheben. Es wird dargestellt durch Erwärmen von feingepulvertem Paraformaldehyd mit der $2^1/_2$ fachen Menge 1 proc. methylalkoholischer Salzsäurelösung auf 100° während 15 Stunden (51) und wird von Jodwasserstoffgas in der Wärme leicht in Jodoform und Oxymethylen (52) zerlegt. Als Hypnoticum und Sedativum besonders bei aufgeregten Geisteskranken früher des Oefteren empfohlen, wird seine hypnotische Dosis auf 5 *g* festgesetzt. Um mich von der Unschädlichkeit des Mittels zu überzeugen, gab ich zunächst Hunden mit 2 tägigen Intervallen 5, 10 und 20 g Methylal, ohne eine Schädigung der Thiere zu beobachten. Ich selber nahm sodann 10 und 2 Tage später 20 g Methylal, um den Abbau desselben zu studiren. Die Oxydation erfolgte glatt und vollständig. Die Oxalsäurewerthe in der 24 stündigen Harnmenge überschritten nicht 0,0196 g.

Schwerer Diabetiker (cfr. Anmerkung 7) erhielt in 2 tägigen Intervallen 5, 10, 15 und 20 g Methylal in mit Saccharin gesüsster Emulsion von verdünntem Rothwein und Gummiarabicum ohne die geringste Beeinträchtigung seines Zustandes. Der Urin, vor, während und nach den Versuchstagen frei von Pentosen, betrug

2660	ccm	mit	1,2	pCt.
2570	„	„	0,6	„
2285	„	„	0,6	„
2110	„	„	0,3	„

Zucker. Die Eisenchloridreaction war andauernd stark positiv. Die Oxalsäurewerthe während der Versuchstage und in den Zwischenzeiten schwankten zwischen 0,0171 und 0,0224 g. Der Abbau des Methylals war auch hier ein vollständiger. Eine Paarung an Glukuronsäure fand nicht statt.

Acetal.

$CH_3-CH\begin{matrix}\diagup OC_2H_5 \\ \diagdown OC_2H_5\end{matrix}$ = Aethylidendiäthyläther (53), auch Diäthylacetal oder Diäthylaldehyd genannt, mit einem Siedepunkt von 103—104°,



wurde früher in Dosen von 8—12 ccm vielfach als Hypnoticum und Sedativum in Fällen empfohlen, wo Chloral nicht angezeigt ist; es reducirt nicht wässrige Lösung, giebt mit Kalilauge und Jodlösung kein Jodoform. Schüttelt man das Acetal mit einigen Tropfen Salzsäure, so tritt Spaltung in Aldehyd und Alkohol ein, und die Flüssigkeit liefert mit Normalnatronlauge und Normaljodlösung Jodoform (54). Bei dem hohen Moleculargewicht des Jodoforms ist man im Stande, noch ganz geringe Mengen Acetal nachzuweisen. So gibt z. B. $^1/_{10}$ proc. Acetallösung nach obiger Methode noch deutlich wahrnehmbare Mengen von Jodoform. Man erreicht eine Ausbeute an Acetal von etwa 27 g, indem man 20 g Aldehyd mit 80 g Alkohol, in welchem 1 pCt. trockenes Chlorwasserstoffgas gelöst ist, 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen lässt, dann das gleiche Volumen Wasser hinzufügt, mit K_2CO_3 neutralisirt und das Gemenge der fractionirten Destillation unterwirft (55).

Um die Umsetzung des Acetals im normalen Organismus kennen zu lernen, nahm ich selber 10 g, einige Tage später nochmals 20 g dieser Substanz, konnte aber weder einen positiven Ausfall der Jodoformreaction, noch eine Paarung an Glukuronsäure oder irgend welche Producte des intermediären Stoffwechsels finden. Insbesondere überschritt die in der 24stündigen Harnmenge gefundene Oxalsäure nicht den Werth von 0,0184 g.

Schwerer Diabetiker erhielt 10 g Acetal in mit Saccharin versetzter Emulsion von Rothwein und Gummi arabicum ohne die geringste Beeinträchtigung seines Befindens. Der Urin, frei von Pentosen, betrug 3210 ccm, enthielt 3 pCt. Zucker, dagegen keine Spuren von Acetal oder Abbauproducte desselben. Insbesondere konnte auch weder eine Paarung mit Glukuronsäure oder eine Vermehrung der Oxalsäuremenge beobachtet werden. Letztere betrug ca. 0,02 g in dem Harn von 24 Stunden.

Anmerkung 9. 18jähriger Bergarbeiter erkrankte vor ca. 6 Monaten mit hochgradigem Durstgefühl und gesteigerter Harnsecretion. In den letzten Wochen machte sich zudem starke Abmagerung, Trockenheit der Haut und im Munde und eine grosse Hinfälligkeit geltend. Bei der Aufnahme in die Klinik fiel der starke Acetongeruch der Atemluft, Trockenheit der Zunge und fortgeschrittene Kachexie auf. Der Urin gab andauernd stark positive Eisenchloridreaction, enthielt in den ersten Tagen bei 6,5 pCt. Zucker nahezu 685 g Dextrose. Unter diätetischer Behandlung ging die Zuckermenge vorübergehend auf etwa 75 g herunter. Eisenchloridreaction blieb unverändert.

Mittelschwerer Fall, Uebergang in die schwere Form. Verabfolgung von 15 g Acetal in derselben Weise, mit demselben Ergebniss.

Anmerkung 10. 23jähriger Lithograph will im Anschluss an einen Absturz bei einer Fusstour und daran angeschlossenen heftigen Schreck an vermehrtem Durstgefühl und gesteigerter Harnabsonderung leiden. Auch bei diesem Kranken fiel bei der Aufnahme in die Klinik ausser der fortgeschrittenen Magerkeit ein starker Acetongeruch auf. Gleichwohl gelang es, die Eisenchloridreaction, welche bei einem Zuckergehalt von 6 pCt. und einer Harnmenge von 12800 ccm stark positiv war, nahezu zum Verschwinden zu bringen, indem der Zuckergehalt vorübergehend gleich Null war und die täglichen Urinmengen in normalen Werthen, 1200—1800 ccm, sich bewegten. Später freilich stieg der Zuckergehalt wieder und die Eisenchloridreaction wurde deut-



lich positiv. Das Acetal war zu einer Zeit gegeben worden, wo Zuckergehalt und Eisenchloridreaction nahezu geschwunden waren. Eine Beeinflussung beider Factoren durch Acetal wurde nicht beobachtet.

Alles in Allem auch hier das Ergebniss, dass das Acetal, ohne Producte des intermediären Stoffwechsels auszuscheiden oder Paarungen einzugehen, beim Diabetiker in demselben Maasse zerstört wird wie beim Gesunden.

Im Anschluss an diese Beobachtungen theile ich Versuche kurz mit, die ich, ohne den Anspruch auf Vollständigkeit zu machen, nach zwei Richtungen hin unternommen hatte.

d-Glukonsäure.

Seitdem Emil Fischer (56) l-Glukonsäure aus Arabinose durch Anlagerung von HCN nach der Vorschrift von Kiliani (57) gewinnen konnte, und umgekehrt O. Ruff (58) gelehrt hatte, dass das Calciumsalz der durch Oxydation aus d-Glukose gewonnenen d-Glukonsäure bei Gegenwart von Ferriacetat, dem Sonnenlicht ausgesetzt, oder mit H_2O_2 behandelt, Arabinose liefere,

COH	COOH	
HCOH	HCOH	CHO
HOCH	HOCH	HOCH
HCOH	HCOH	HCOH
HCOH	HCOH	HCOH
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH
d-Glukose	d-Glukonsäure	d-Arabinose

lag es nahe, an diese Möglichkeit des Abbaus auch im Organismus zu denken. Bis zu einem gewissen Grade war diese Frage schon von P. Meyer (59) beantwortet worden, indem er nach Verabfolgung von 15 g Glukonsäure per os beim Kaninchen einen optisch inactiven, nicht reducirenden, keine Phenylhydrazinverbindung gebenden Urin gab. Aehnliche Ergebnisse fand ich beim Menschen (60). Immerhin konnte diesen Versuchen der Vorwurf gemacht werden, dass etwa vorhandene oder gebildete Pentosen durch unreine Hefen (61) bei der Vergährung des Traubenzuckers mitzerstört waren oder eine Mitvergährung der Pentosen (62) bei gleichzeitiger Anwendung grosser Traubenzuckermengen stattgefunden hatte. Ferner musste die Ausscheidung der Oxalsäure einer speciellen Prüfung unterworfen werden. Die Untersuchung der Pentosen geschah mit Hülfe von jedesmal frisch hergestelltem Bial'schen Reagens, der die spectroskopische Beobachtung angeschlossen wurde unter Zuhilfenahme von mit Xylose bezw. Arabinose versetzten Controllproben. Diese Vorsicht schien mir erforderlich, weil auch nur kurze Zeit abgestandenes Bial'sches Reagens häufig schon ohne Weiteres Grünfärbung gab, an-



dererseits aber mit der Reactionsflüssigkeit versetzte Harnproben alsbald durch Spaltung gepaarter Glukonsäuren dieselbe Färbung gaben.

Ich selber nahm 40 g d-Glukonsäure. Pentosen waren im Urin nicht nachweisbar. Die Harnmengen am Versuchs- und den beiden nächstfolgenden Tagen betrugen

2050	ccm	mit	0,056	g	Oxalsäure
1915	"	"	0,035	"	"
2560	"	"	0,023	"	"

1. Schwerer Diabetiker (cfr. Anmerkung 7) erhielt 33 g d-Glukonsäure. Eisenchloridreaction stark positiv. Zucker = 0,7 pCt. Im Harn vor, an und nach dem Versuchstage keine Pentose nachweisbar. Harnmenge = 2900 ccm. Oxalsäure = 0,0386 g.

2. Schwerer Diabetiker (cfr. Anmerkung 1) erhielt ebenfalls 33 g Glukonsäure. Eisenchloridreaction stark positiv. Zucker = 4,5 pCt. Im Harn keine Pentose nachweisbar. Urinmenge = 3510 ccm. Oxalsäure in 24 Stunden = 0,041 g. An den folgenden Tagen auftretende Durchfälle verhinderten genaues Auffangen der einzelnen Harnportionen.

Ob aus den geschilderten Versuchen constant auf eine Vermehrung der Oxalsäureausscheidung geschlossen werden kann, erscheint mir zweifelhaft: Pentosen waren jedenfalls nicht nachweisbar im Urin.

Oenanthol.

Die Beziehungen des Oenanthols (63) = Oenanthaldehyds $CH_3.(CH_2)_5.CHO$ zu den Zuckerarten, speciell zu den Pentosen, liegen erheblich weiter als bei der Glukonsäure. Sein Oxydationsproduct, die Oenanthylsäure $CH_3.(CH_2)_5.COOH$ entsteht durch Reduction der Glukosecarbonsäuren (64) mittels Wasserstoffs. Die Methylpentosen, z. B. Rhamnose, liefern bei der Behandlung mit HCN Carbonsäuren, die sich zu normaler Oenanthylsäure reduciren lassen. Umgekehrt wird der Heptylalkohol $CH_3.(CH_2)_5.CH_2OH$ aus Oenanthol durch Reduction gewonnen. Die Producte der Einwirkung von nasc. Wasserstoff in alkalischer Lösung auf Oenanthol sind u. a. (65) Heptylalkohol und Heptylsäure, indem letztere wiederum auch als Condensationsproduct durch Einwirkung alkoholischer Kalilösung auf Oenanthol gewonnen werden konnte (66). Der Oenanthaldehyd selber entsteht schliesslich bei der Destillation des Rizinusöles (67) und wird auch so für technische Zwecke dargestellt. Aus Lösungen lässt er sich als Aldoximverbindung $C_6H_{13}.CH:N.OH$ in schön krystallisirten Tafeln (68) mit einem Schmelzpunkt von 50° isoliren.

Die einzigen mir bekannt gewordenen physiologischen Untersuchungen rühren von Pohl (69) her, der beim Hunde nach Injection einer Emulsion von 4 ccm Oenanthol + 6 ccm Aq. dest. eine Steigerung der weissen Blutkörperchen maximal bis 69 pCt. feststellte. Ich selber nahm 5 g Oenanthol ein, welches ich mit Wasser nachspülte. Aus dem Harn konnte jedoch weder die Aldoximverbindung, noch eines seiner Oxydationsproducte, oder eine Zuckerart isolirt werden: Die Oxydation des Aldehyds war eine vollständige, die Oxalsäure war nicht vermehrt.



1. Mittelschwerer Diabetiker (cfr. Anmerkung 10), frei von Pentosen, erhielt 5 g Oenanthol in Form einer Emulsion von Gummi arabicum und Rothwein, mit Saccharin versetzt in einem Stadium, wo er unter dem Einfluss der Diät zuckerfrei geworden und die Eisenchloridreaction nur angedeutet war. Der Aldehyd war auch hier vollkommen oxydirt.

2. Mittelschwerer Fall. Verabfolgung von 5 g Oenanthol in derselben Form. Aus dem Harn weder die Aldoximverbindung, noch Oxydationsproducte des Oenanthols, oder Pentosen zu gewinnen. Die Harnmenge betrug bei 4,75 pCt. Zucker 3055 ccm und gab stark positive Eisenchloridreaction.

Anmerkung 11. 44jähriger Bergmann erkrankte vor 2 Monaten mit gesteigertem Durst- und Hungergefühl und gleichzeitig vermehrter Urinabsonderung. Unter ärztlicher Behandlung soll sich dann der Zustand zu Hause soweit gebessert haben, dass die Anfangs hohe Zuckerausscheidung bald nachliess, ohne jedoch völlig zu verschwinden. Bei der Aufnahme in die Klinik wurde die in der Heimath in der letzten Zeit unterbrochene Cur wieder aufgenommen. Die Eisenchloridreaction liess nach, ohne völlig zu verschwinden, und für Kohlehydrate wurde die Toleranz soweit gesteigert, dass Pat. nach Verabfolgung von 150 g Brod nur 15 g Zucker (= $^1/_2$ pCt. bei 3000 ccm Urin) ausschied, bei strenger Diät zuckerfrei wurde.

Also auch nach Verabfolgung von Oenanthol keine Ausscheidung von Pentosen, sondern vollständige Verbrennung zu Kohlensäure und Wasser.

Zum Schluss theile ich noch meine Beobachtungen über

Diäthylmalonester

= $CH_2(CO_2 . C_2H_5)_2$ mit. Derselbe ist eine farblose, in Wasser unlösliche Flüssigkeit und siedet bei 198°. Die Mononatriumverbindung $CHNA(CO_2 . C_2H_5)_2$ erhält man in weissen, glänzenden Krystallen, wenn man zu dem Ester die äquivalente Menge Natriumäthylat in 10 proc. alkoholischer Lösung zugiebt und einige Zeit in der Kälte stehen lässt (70). Ich hoffte seiner Zeit durch die Verabfolgung dieses Esters Beziehungen zur Oxybuttersäureausscheidung beim Diabetiker zu gewinnen. Während ich noch mit den Harnanalysen beschäftigt war[1]), erschienen die werthvollen Arbeiten von J. Baer und L. Blum (71) die bereits die Unbeeinflussbarkeit der Oxybuttersäureelimination nach Verabfolgung von Malonsäure und Aethylmalonsäure lehrten, später (72) auch den Beweis erbrachten, dass in leichten Diabetesfällen aus höheren Fettsäuren erheblich geringere Mengen von Oxybuttersäure gebildet würden als bei niederen, speciell der Buttersäure. Beide Autoren hatten ferner eine vollständige Zerstörung der Malon- und Aethylmalonsäure beim Gesunden und Diabetiker feststellen können, während beim Hunde Pohl (73) geringe Spuren von der 3 g per os verfütterten Malonsäure hatte wiederfinden können.

Ich selber nahm 10 g Diäthylmalonester in frischen Gelatinekapseln und fand die Resultate von Baer und Blum nach jeder Richtung hin bestätigt. Alsdann versuchte ich dieselbe Menge des Esters in der gleichen Form einem schweren Diabetiker, der unter diätetischer Behandlung nahezu zuckerfrei und vollkommen frei von Acetonkörpern ge-

1) Die Untersuchungen über Diäthylmalonester liegen einige Jahre zurück.



worden war, beizubringen. Eintretendes Erbrechen zwang mich, die Dosis auf 6 g herabzusetzen, die ich ihm dann einige Tage später gab. Die Urinmenge betrug 1650 ccm, der Traubenzuckergehalt 0,1 pCt. Acetonkörper waren, wie schon hervorgehoben, einige Tage vor Beginn des Versuches aus dem Harn geschwunden und traten auch nach Verabfolgung des Diäthylmalonesters nicht auf. Der Ester wurde vielmehr glatt verbrannt.

Anmerkung 12. 34 jähriger Bergarbeiter, dessen Vater an Zuckerharnruhr starb, klagte seit einigen Wochen über zunehmende Mattigkeit. Gleichzeitig hätte sich bei ihm heftiger Durst, starker Appetit und eine erheblich gesteigerte Harnabsonderung eingestellt. Bei der Aufnahme in die Klinik entleerte Pat. einen stark zuckerhaltigen Urin, der Acetonkörper in grossen Mengen enthielt. Unter strenger Diät ging der Zucker bis auf ca. 6 g herunter, ohne dass sich zunächst die Eisenchloridreaction verlor. Bei nunmehriger Zulage von 100 g Brod wurde die Zuckerausscheidung nicht gesteigert, dagegen schwanden die Acetonkörper völlig aus dem Harne.

Hiermit mag die Reihe meiner Untersuchungen einen vorläufigen Abschluss finden. Ich habe feststellen können, dass ohne Beeinflussung der Zuckerausscheidung die nachfolgenden Körper vom Diabetiker in demselben Masse wie vom Gesunden zerstört bezw. umgewandelt werden:

Thymol
Citral
Aethylenalkohol
Glykolsäure
Methylal
Acetal
d-Glukonsäure
Oenanthol
Diäthylmalonester.

Damit habe ich eine weitere Stütze für meine in einer früheren Arbeit (74) entwickelte Ansicht vom Wesen des Diabetes gewonnen, wonach derselbe in letzter Linie nicht auf einer Störung der Oxydationsvorgänge beruht. Im Einzelnen konnte ich noch weitere Thatsachen ermitteln:

1. Die Bildung von Thymolglukuronsäure nach Verabfolgung von Thymol zeigt die ungeschwächte Fähigkeit des Diabetikers, gepaarte Glukuronsäure zu bilden, wobei die Methylgruppe im zuckerkranken Organismus ebenso wenig wie im gesunden oxydirt wird.

2. Die völlige Oxydation des Citrals lehrt, dass selbst beim Zuckerkranken die Verbrennungsprocesse noch weiter gegangen waren als beim gesunden Thiere, indem weder die beim Kaninchen gefundene 2-basische Säure $C_{10}H_{14}O_4$, noch die bei diesem oder beim Hunde beobachtete Paarung an Glukuronsäure nachweisbar war.

3. Verbindungen ferner, welche statt der Methylgruppe ein anoxydirtes Methyl $= CH_2 . OH$ enthalten, wie Aethylenalkohol, Glykolsäure, Methylal und Acetal unterliegen demselben Oxydationsprocess, wobei nur die vermehrte Oxalsäurebildung nach Verabfolgung von Aethylenalkohol in gleicher Weise beim Zuckerkranken wie beim Gesunden auffiel.

4. Die auf synthetischem Wege aus Arabinose (Pentose) gewinnbare Glukonsäure und das den Pentosen ebenfalls verwandte Oenanthol werden vollkommen oxydirt.

5. Diäthylmalonester wird in Uebereinstimmung mit den Untersuchungen Baer's und Blum's über Malonsäure und Aethylmalonsäure gleich diesen Körpern, ohne Oxybuttersäure zu bilden, völlig oxydirt.

Literatur.

1. Fischer, Emil, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1891. 24. 522.
2. Hildebrandt, H., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900. 44. 451 ff. — Löwi, O., Ebenda. 1902. 47. 56. — Mayer, Paul, Zeitschr. f. klin. Medicin. 1902. 47. Fenyvessy in Malys Jahresber. 34.
3. Tollens, B., und F. Rorive, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1908. 41. 1783. — Tollens, Ebenda. 1908. 41. 1788.
4. Jolles, Centralbl. f. innere Medicin. 1905. No. 5.
5. Tollens und Stern. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910. 64. 39 ff.
6. Mayer, Viktor, Org. Chem. Bd. II. 1. Theil. 376. 377.
7. Derselbe, Ebenda. Bd. I. 486.
8. Beilstein, Handb. der org. Chem. II. 769. 3. Aufl.
9. Hildebrandt, H., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907. 56. 410 ff. u. Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 25. — Baumgarten, O., Ebenda. u. Wiener klin. therap. Wochenschr. 1907. No. 28.
10. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1. 248. — Desgl. Preusse, 5. 66 und Baumann, Pflüger's Arch. 13. 295.
11. Blum, Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 5. 186. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1892. 16. 514.
12. Salkowski, Virch. Arch. 79.
13. Tiemann, F., Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1898. 31. 808.
14. Derselbe, Ebenda. 1899. 32. 817.
15. Semmler, F. W., Ebenda. 1898. 31. 3001.
16. Derselbe, Ebenda. 1898. 31. 828.
17. Derselbe, Ebenda. 1891. 24. 203.
18. Tiemann, F., Ebenda. 1898. 31. 3330.
19. v. Soden und Treff, Ebenda. 1906. 39. 912.
20. Tiemann, F., Ebenda. 1900. 33. 877.
21. Zeitschel, O., Ebenda. 1906. 39. 1780.
22. Tiemann, l. c. cfr. 20.
23. Derselbe, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1898. 31. 3297.
24. Derselbe, Ebenda. 1899. 32. 117 und 1900. 33. 880.
25. Harries, C. und A. Himmelmann, Ebenda. 1907. 40. 2823.
26. Hildebrandt, H., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901. 45. 110 ff.
27. Derselbe, l. c. cfr. 26.
28. Derselbe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901. 46. 261 ff.
29. Mayer, Viktor, Org. Chem. 1893. Bd. I. 566 ff.
30. Würtz, Annal. d. Chem. 1857. 103. 366 ff.
31. Beilstein, Handb. d. org. Chem. I. 88 ff. 3. Aufl.
32. Fischer, E. und Landsteiner, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1892. 25.
33. Derselbe, Ebenda. 1884. 17.
34. Salkowski, E., Zeitschr. f. physiol. Chem. 1899. 29. 437.
35. Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896. 37. 413.



36. Mayer, Paul, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902. 38. 135ff.
37. Würtz, l. c. cfr. 30.
38. v. Lippmann, Chem. d. Zuckerarten. 1904. I. 5.
39. Neff, J. U., Liebig's Annalen. 1904. 335. 331.
40. Buchner, E., J. Meisenheimer und E. Schade, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1902. 39. 4217. — Kiliani, H., Annal. d. Chem. 205. 187.
41. Kiliani, H., Annal. d. Chem. 205. 188.
42. Derselbe, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1883. 16. 2414.
43. Hölzer, A., Ebenda. 1883. 16. 2954.
44. Beilstein, Handb. d. org. Chem. I. 546ff. 3. Aufl.
45. Jahresber. üb. Fortschr. d. Chem. 1862. 284.
46. Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896. 37. 413.
47. Baumgarten, O., Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905. II. 72.
48. Mayer, Viktor, Organ. Chem. I. 394.
49. Derselbe, Ebenda. I. 559ff.
50. Beilstein, Handb. d. organ. Chem. I. 912. 3. Aufl.
51. Fischer, Emil, u. Giebe, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1897. 30. 3054.
52. Lippert, Annal. d. Chem. 162. 276.
53. Beilstein, Handb. der organ. Chem. I. 922. 3. Aufl.
54. Grodzki, M., Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1883. 16. 512.
55. Fischer, Emil, u. Giebe, Ebenda. 1897. 30. 3053.
56. Fischer, Emil, Ebenda. 1890. 23. 2611.
57. Kiliani, Ebenda. 1886. 19. 3033.
58. Ruff, O., Ebenda. 1898. 31. 1573 und 1899. Bd. 32. 55.
59. Mayer, Paul, Ebenda. 1899. 34. 294.
60. Baumgarten, O., Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905. II. 54.
61. v. Lippmann, Chem. d. Zuckerarten. 1904. I. 73ff. 135.
62. Külz, E. u. Vogel, Zeitschr. f. Biologie. 1895. 32.
63. Beilstein, Handb. d. organ. Chem. I. 954. 3. Aufl.
64. Fischer, Emil u. O. Piloty, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1890. 23. 3102.
65. Perkin jun., H., Ebenda. 1883. 16. 1629.
66. Derselbe, Ebenda. 1882. 15. 2802.
67. Bussy, Annal. d. Chem. 60. 246.
68. Luch, B., Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1884. 17. 1571.
69. Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1889. 25. 51.
70. Mayer, Viktor, Organ. Chem. I. 653.
71. Baer, J. u. L. Blum, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906. 55. 89ff. und 1907. 56. 92ff.
72. Derselbe, Ebenda. 1908. 59. 321.
73. Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896. 37. 413ff.
74. Baumgarten, O., Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905. II. 72.



XI.

Ueber den Chemismus der Entzündung.

Von

Adolf Oswald, Zürich.

Durch die Entzündung werden in den Geweben Veränderungen herbeigeführt, die wir noch nicht genügend kennen. Die morphologischen, von blossem Auge sichtbaren und mikroskopischen Abweichungen sind eingehend studirt. Wir wissen, dass Blutzufluss (active Hyperämie) statt hat, dass weisse Blutkörperchen mobil gemacht werden, an den Entzündungsherd herantreten und aus der Blutbahn in das umliegende Gewebe hineinwandern. Bei starken Entzündungen folgen ihnen rothe Blutkörperchen und Blutplättchen. Weiterhin verlässt im Bereiche der Entzündung Blutplasma das Gefässlumen und imbibirt das umgrenzende Gewebe (entzündliches Oedem, Exsudat). Endlich gehören zum Symptomencomplex der Entzündung Gewebswucherungen.

Wie die einzelnen Erscheinungen zu Stande kommen, auf welchem Wege sie ausgelöst werden, ist zunächst noch unentschieden. Betrachten wir die Ursachen der Entzündung, so sehen wir, dass sie mannigfacher Art sind: toxische (also chemische), thermische, radiologische, elektrische (die zum Theil thermische sind), mechanische usw. Die Reaction seitens der Gewebe bleibt aber im Princip immer die gleiche. Es finden sich stets die erwähnten Cardinalsymptome. Hieraus ergiebt sich, dass verschiedene Ursachen die gleiche mittelbare Folge haben. In der That kann man ganz allgemein sagen, dass, sobald ein Agens, welcher Art es auch sein mag, auf ein Gewebe einen schädlichen Einfluss ausübt und seine Zellen in der weiteren Ausübung ihrer vitalen Functionen zu behindern droht, das Gewebe jene Vorgänge in Action treten lässt, welche wir unter dem Begriff der Entzündung subsummiren. Aus dieser Thatsache müssen wir entnehmen, dass die unmittelbare Ursache der Gewebsreaction zum Theil wenigstens im Gewebe selbst zu suchen ist.

Auf welche Weise nun aber die Reaction und im Speciellen die einzelnen Erscheinungen, die sie ausmachen, hervorgerufen und ausgelöst werden, ist noch nicht festgestellt. Eine befriedigende Erklärung ist nicht leicht. Doch will mir scheinen, als ob sie unter einen anderen einheitlichen Gesichtspunkt, als einen chemischen bezw. physikalisch-chemischen kaum zu bringen sind. Für die Heranziehung der Leukocyten nimmt man jetzt schon eine chemische Wirkungsweise an; man spricht von Chemotaxie, und stellt sich vor, dass von der Läsionsstelle irgend ein noch un-

bekannter Stoff in irgend einer Weise ausgeht und auf die Leukocyten einwirkt. Die Vorstellungen, die man sich hierüber macht, sind nicht klar, doch muss gesagt werden, dass es natürlich nicht rein chemische Processe zu sein brauchen, welche in erster Linie in Betracht kommen, sondern auch Vorgänge physikalisch-chemischer Art herangezogen werden können. Im Falle von Infection können Toxine wirken, d. h. der Reiz geht nicht vom Gewebe sondern vom Entzündungserreger aus. In nicht-infectiösen Processen fällt diese Möglichkeit dahin; dort ist der Ausgangspunkt das Gewebe.

Nachdem nun für die Leukozytenwanderung eine chemische bezw. physikalisch-chemische Wirkungsart als reizauslösendes Moment angenommen wird, liegt kein Grund vor, nicht auch für die übrigen Erscheinungen (Erweiterung der Blutcapillaren, Plasmaaustritt usw.) dasselbe anzunehmen, und zwar können wir uns vorstellen, dass Producte eines veränderten Zellchemismus oder Vorgänge physikalisch-chemischer Art, die ja momentan oder nach kurzer Zeit gegeben sein können, die Reaction auslösen. Die Vorstellung, die mir vorschwebt, wird sich aus der weiter unten folgenden Auseinandersetzung präciser gestalten. Es soll einstweilen diese Seite der Frage nicht näher erörtert, sondern gleich auf den Hauptpunkt nachfolgender Betrachtungen eingegangen werden, nämlich auf die durch die Entzündung bedingten oder mit ihr einhergehenden Veränderungen gewisser Zellfunctionen.

Ueber Veränderungen solcher Art ist noch wenig mitgetheilt. Dazu fehlten auch bis vor Kurzem ein erfolgreich anzuwendender Untersuchungsmodus und fassbare Gesichtspunkte. Dass sie aber überhaupt vorkommen, erkennen wir daran, dass die Zellen durch die Entzündung durchgängig werden für Stoffe, für die sie vorher unpassirbar waren. An Zellen im Conglomerat (Parenchym) können wir dies zunächst nicht nachweisen, wohl aber an dünnen Zellschichten z. B. Epi- und Endothelien.

Durch die Enzündung werden die Endothelien der serösen Höhlen, sebenso die Zellen der Epithelien und die Wände der Blutcapillaren, wie im Weiteren die meisten Körperzellen für die flüssigen und gelösten Bestandtheile des Blutplasmas durchgängig. Wasser, krystalloide Stoffe (vorwiegend Salze) und Colloide (Plasmaeiweisse) treten durch sie hindurch. Der Salzgehalt aller Exsudate ist mit nur minimalen Unterschieden derselbe und auch gleich hoch wie im Blutplasma (bezw. Serum) selbst[1]). Daraus ist zu entnehmen, dass die entzündete Zelle für die in homogener Lösung befindlichen krystalloiden Körper gleichmässig durchgängig ist. Dies ist allerdings nicht generell zu nehmen, denn der Durchtritt durch die Zellschicht hängt, wie wir noch sehen werden, von der Beschaffenheit der Zelle, d. h. der trennenden Membranschicht und den Beziehungen des hindurchtretenden Stoffes zur Zelle als durchlässiger Membran ab. Der Durchtritt ist als diosmotischer Vorgang aufzufassen. Infolgedessen braucht nicht jedes gelöste Krystalloid in den Erguss überzugehen[2]).

1) Vergl. mein Lehrbuch der chemischen Pathologie. Leipzig 1907. Veit u. Co. S. 227.

2) **H. Meyer** (Physikalisch-chemische Untersuchungen an Ergüssen in Körperhöhlen, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1905. Bd. 85. S. 149) fand, dass im Wachsen



Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Bluteiweisse. Zunächst steht ihre procentische Menge in den Exsudaten immer hinter derjenigen im Blutplasma (bezw. -serum) zurück. Dies hat hat zwar weniger Bedeutung. Hingegen ist bedeutsam, dass nicht alle Eiweissarten der Blutflüssigkeit im gleichen Mengenverhältniss hindurchtreten wie sie im Blutplasma vorhanden sind. Das Plama- (serum-)eiweiss lässt sich, wie bekannt, in verschiedene Fractionen bezw. Eiweissarten auftheilen: Fibrinogen (Fibrinoglobulin), Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin. Ob dies lauter verschiedene Individuen, d. h. reine Eiweissstoffe sind, oder ob sie noch Gemenge von solchen darstellen, ist nicht entschieden. Es thut dies auch nichts zur Sache. Fest steht, dass sie sich durch Neutralsalze (Ammoniumsulfat, Zinksulfat, Magnesiumsulfat usw.) deutlich von einander trennen lassen und im Blute immer nachweisbar sind. Untersucht man nun Exsudate, so findet man das Mengenverhältniss dieser Eiweisskörper sehr verschieden. Zunächst scheint es kaum jemals genau dasselbe wie im Blutplasma des Exsudatträgers zu sein, und häufig ist es sogar ein sehr abweichendes. Manche Fractionen können ganz fehlen[1]). Es scheint als allgemeine Regel aufgestellt werden zu können, dass bei entzündlichen Processen das Verhältniss des Fibrinogens und Euglobulins zum Albumin und Pseudoglobulin weit mehr zu Gunsten der ersteren ausfällt als bei einfacher (nichtentzündlicher) Transsudation. So fand Joachim[2]) als Mittel aus einer grösseren Untersuchungsreihe an pleuralen Ergüssen bei Stauungsprocessen das gegenseitige Mengenverhältniss von Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin wie 13,13 : 28,09 : 58,78 (Gesammteiweiss- = 100), bei entzündlichen Ergüssen dagegen wie 21,23 : 25,27 : 53,5. Das Gleiche war der Fall bei Ergüssen in die Bauchhöhle. Dort fand er für cardiale Stauungstranssudate die relativen Werthe für Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin wie 20,43 : 27,39 : 52,18 für peritonitische Exsudate wie 24,81 : 26,91 : 48,27[3]). In einem Falle von Pfortaderthrombose fand er sogar das Verhältniss 3,93 : 47,49 : 48,57.

Deutlicher tritt der Unterschied zu Tage bei Ergüssen in andere

---

begriffene Exsudate eine geringere Erniedrigung des Gefrierpunktes zeigen, als das zugehörige Blutserum, während im Abnehmen begriffene Ergüsse eine stärkere Depression aufweisen. Stationäre hingegen haben die gleiche wie das Blutserum. Es resultirt daraus, dass bei der Heranbildung der Ergüsse Wasser rascher durch die Membran hindurchtritt als die Salze, ebenso bei dem Zurückgelangen in das Blut. Aus dieser Erscheinung schliesst His (Bemerkungen zur vorstehenden Arbeit. Ibid. Bd. 85. S. 164), dass es sich sowohl für die Absonderung, wie für die Resorption nicht um einen rein physikalischen Process, sondern um einen vital-secretorischen Vorgang der erkrankten Zelle handeln müsse. Nach dem heutigen Stande der Colloidchemie ist diese Annahme nicht mehr nothwendig. Es wird sich aus den folgenden Betrachtungen ohne Weiteres ergeben, dass veränderte Permeabilitätsverhältnisse die Ursache dieser Erscheinung sein können.

1) Vgl. Anm. 1 auf S. 227.

2) J. Joachim, Ueber die Eiweissvertheilung in menschlichen und thierischen Körperflüssigkeiten. Pflüger's Archiv. 1903. Bd. 93. S. 558.

3) Die Zahlen bei Lebercirrhose sind weniger übersichtlich, weil dort oft entzündliche Processe am Peritoneum mitspielen.



Höhlen oder Gewebe. So war das Verhältniss bei Hautödemflüssigkeit wie 0 : 18,69 : 81,31, bei Hydrocelenflüssigkeit wie 4,43 . 13,71 : 81,87.

Einen ausgesprochenen Unterschied fand ich in einer Untersuchungsreihe am Liquor cerebrospinalis. Während bei einfacher Transsudation, wie man sie bei Hydrocephalus chronicus findet, stets nur Pseudoglobulin und Albumin zu finden war, Fibrinoglobulin und Euglobulin dagegen stets fehlten oder beinah fehlten, fanden sich letztere stets bei acuten entzündlichen Vorgängen, bei Meningitis. Zur Untersuchung hatten mehrere Fälle von Meningitis cerebrospinalis epidemica gedient.

Ich lasse hier einige Daten tabellarisch folgen.

Art der Erkrankung	Gesammteiweiss pM.	Fibrinogen pM.	Euglobulin pM.	Pseudoglobulin pM.	Albumin pM.
Hydrocephalus chronicus . . .	0,5	0	0	0,15	0,35
Hydrocephalus chronicus . .	1,35	0	0	0,35	1.0
Hydrocephalus chronicus . .	0,85	0	0	0,25	0,6
Meningitis cerebrosp. epidem.	1,85	0.1	0,1	0,35	1,3
Meningitis cerebrosp. epidem.	1,8	0,1	0,1	0,4	1,2
Meningitis cerebrosp. epidem.	2,3	—	0,2	0,6	1,5

Der relative Mehrgehalt an Gesammtglobulin im Vergleich zum Albumin in der Cerebrospinalflüssigkeit bei entzündlichen Erkrankungen des Centralnervensystems ist übrigens eine sehr häufige Erscheinung und wird auch differentialdiagnostisch verwerthet.

Ich erwähne noch zur Orientirung, dass das Verhältniss der drei Eiweisskörper im Blutserum des gesunden Menschen ungefähr wie 25 : 25 : 50 ist.

Wir ersehen hieraus, dass die verschiedenen Bluteiweissarten nicht gleichmässig durch alle Zellen hindurch diffundiren. Albumin und Pseudoglobulin passiren am leichtesten, Fibrinogen und Euglobulin am schwersten. Anders ausgedrückt, die entzündete Stelle zeigt eine leichtere Durchgängigkeit für die beiden letzteren Eiweissarten als die nichtentzündete. Diese Eigenschaft scheint der Mehrzahl der Zellen zuzukommen. Sie findet sich auch bei secernirenden Membranen, z. B. den Nierenepithelien. Dort lässt sich auch nachweisen, dass mit der Acuität der Entzündung die leichte Passirbarkeit für Euglobulin zunimmt. Bei frischen Entzündungen findet sich Euglobulin in ansehnlicher Menge im Harn, bei älteren Entzündungen und solchen chronischen Charakters ist seine Menge nur gering oder es fehlt sehr häufig ganz[1]).

Auf folgender Tabelle seien einige Zahlen angeführt, die ich mit

1) Ich lasse hier die Thatsache unerörtert, dass bei einem Zustande, den man nicht zu den Entzündungszuständen zu rechnen pflegt, der „orthotischen“ oder, wie sie neuerdings heisst, „lordotischen“ Albuminurie, gerade häufig die Euglobulinfraction sehr stark vertreten ist (A. Oswald, Untersuchungen über das Harneiweiss. Hofmeister's Beiträge, Bd. 5. S. 234. 1904). Die Verhältnisse liegen bei diesem Zustande nicht so klar zu Tage, dass wir an einem scheinbaren Widerspruche Anstoss nehmen dürfen. Es können dort in der Zelle ähnliche Verhältnisse gegeben sein wie bei der Entzündung.



Hilfe der von mir früher angegebenen Methode[1]) bei Nephritisharnen erhalten habe.

Art der Nierenerkrankung	Gesammteiweiss pM.	Fibrinogen pM.	Euglobulin pM.	Pseudoglobulin pM.	Albumin pM.
Acute Scharlachnephritis . .	10	0	2,5	1,5	6
Acute Nephritis	5	0	0,25	1,25	3,5
Acute Nephritis im vorgeschrittenen Stadium . . .	12	0	0	0,5	11,5
Chronische Nephritis . . .	4	0	Spur	1	3
Chronische Nephritis . . .	8	0	Spur	2	6

Aehnliche Werthe fand Joachim[2]).

Die Nierenzellen verhalten sich in ihrer Durchlässigkeit gegenüber gelösten Stoffen etwas anders als die übrigen Körperzellen. Während in Entzündung begriffene Endothelien und andere Gewebszellen Krystalloide leicht durchtreten lassen und der Diffusion scheinbar kein Hinderniss entgegensetzen, erschweren die Nierenepithelien im acuten Entzündungsstadium den Elektrolyten und überhaupt den Krystalloiden sowie dem Wasser den Durchtritt. Man kann dies damit zu erklären suchen, dass die Nieren eine secernirende Zellfläche darstellen, während diese Eigenschaft den serösen Häuten nicht oder nicht in gleicher Weise zukommt. Eine Erklärung ist allerdings damit nicht gegeben. Wir wollen auf diesen Unterschied nicht näher eingehen, sondern entnehmen nur daraus, dass der Entzündungszustand nicht jede Zelle für krystalloide Stoffe und Wasser durchgängig macht.

Bezüglich des leichteren Durchtrittes einiger Bluteiweisse im Vergleich zu anderen ist zu bemerken, dass diese Erscheinung im Princip eigentlich schon aus längst bekannten pathologisch-anatomischen Befunden sich ergiebt. Es ist eine alte Erfahrung, dass bei manchen Entzündungen die Ausscheidung von Fibrin diejenige der anderen Bluteiweissstoffe bedeutend übertrifft, und dass die Fibrinausscheidung bei Entzündungen überhaupt grossen Schwankungen unterliegt. Durch die neuen Befunde ist dargethan, dass die Schwankungen auch die übrigen Eiweisskörper befallen.

Fragen wir nun, was die veränderten Permeabilitätsverhältnisse der entzündeten Zelle gegenüber der gesunden bedingt, so sind in neuerer Zeit Beobachtungen beigebracht worden, welche uns Aufschluss darüber zu bringen vermögen. Vorwegnehmen wollen wir, dass wir als keinen Fortschritt in unserer Erkenntniss bringend bezeichnen müssen die Auffassung, dass Veränderungen vitaler Kräfte hier maassgebend seien. Denn es ist kein Zweifel, dass manche Kräfte, die man noch schlechtweg als vital zu bezeichnen geneigt ist, sich in chemische bezw. physikalisch-chemische auftheilen lassen. Diese sind vielfach viel complicirter, als

1) A. Oswald, Eine einfache, klinisch verwendbare Methode, die verschiedenen Harneiweissstoffe getrennt quantitativ zu bestimmen. Münchener med. Wochenschr. 1904. No. 34.

2) Loc. cit.



wir es jetzt noch annehmen. Das zeigt stets von Neuem die täglich über Hand nehmende Erfahrung auf dem Gebiete der Colloidchemie. Es muss denn auch das Bestreben der Medicin sein, die physikalisch-chemischen Vorgänge nach Möglichkeit zu ergründen und ihre Betheiligung am Lebensprocess zu erwägen. Dann werden auch die eigentlichen vitalen Kräfte an Zahl stets abnehmen. Gerade bei der uns beschäftigenden Frage will es scheinen, als ob Processe physikalisch-chemischer Art zu einem grossen Theil betheiligt seien.

Damit ein Körper durch eine Zelle hindurchtrete, muss die Zellwand sowie der Zellinhalt für ihn passirbar sein. Wenn die Bestandtheile des Blutplasmas im gesunden Zustand nicht durch die Endotheldecken der grossen serösen Höhlen hindurchtreten, so liegt dies daran, dass sie die Zellen nicht passiren können. Bei der Entzündung werden die Zellen durchgängig. Dabei ist zu beachten, und dies sei besonders hervorgehoben, dass es sich kaum um eine mechanische Lockerung der Endotheldecke, ein Hindurchtreten in Folge Continuitätstrennung, wie vielfach schon angenommen, handelt. Denn, abgesehen davon, dass eine solche in jenem ersten Stadium des Entzündungsprocesses, wo schon flüssige und gelöste Plasmabestandtheile hindurchtreten, nicht nachgewiesen ist, würde sie das ungleiche Durchtreten der einzelnen Eiweissstoffe kaum erklären.

Was an den Zellen den Durchgang regulirt resp. den Ausgleich zwischen Zellinhalt (Cytoplasma) und umgebendem Medium vermittelt, ist die Zellmembran. Ich lasse es dahingestellt, was wir in morphologischer Hinsicht unter dieser Bezeichnung zu verstehen haben, ob es sich um ein eigentliches, differencirtes Gebilde oder blos um eine Verdichtung des Cytoplasmas handelt. Functionell ist dies gleichgültig. Die Membran besteht aus Colloid, und zwar im Gegensatz zu den flüssigen und halbflüssigen Colloiden des Zellplasmas aus festen Colloiden, d. h. aus solchen in jenem Zustande, wo sie Eigenschaften fester Körper besitzen. Diese Thatsache ist bis vor kurzem kaum beachtet worden. Es ist namentlich das Verdienst von Zangger[1]), das Problem der Colloidmembran ins Auge gefasst und präcisirt zu haben. In seinen zusammenfassenden Referaten und ausführlichen Betrachtungen kommt er an der Hand alter und neuer Untersuchungen sowie auf Grund von Arbeiten seiner Schüler[2]) zu Vorstellungen, die den Ausgangspunkt nachfolgender Auseinandersetzungen bilden.

Die Beobachtungen an künstlichen sowie natürlichen Membranen haben ergeben, dass man unter Membran sich kein starres Gebilde vorzustellen hat. Es handelt sich nicht um eine constante Grösse, die einmal gegeben für alle Diffusionssysteme gleich bleibt, sondern die Durch-

1) H. Zangger, Ueber Membranen. Vierteljahrschr. der Naturforschenden Gesellsch. in Zürich. Bd. 51. S. 432. 1906; II. Mittheilg. Ueber Membranen II. Die Bedeutung der Membranen und Membranfunctionen in Physiologie und Pathologie. Ebenda Bd. 25. S. 500. 1908. Derselbe, Ueber Membranen und Membranfunctionen. Ergebnisse der Physiologie Bd. 7. S. 99. 1908.

2) F. Stoffel, Ueber Diffusionserscheinungen in festen Colloiden. Inaug. Dissert. Zürich 1908.



lässigkeit hängt von einer Reihe von äusseren Factoren ab. Ganz allgemein ist zunächst zu sagen, dass nur solche Membranen für sie begrenzende Flüssigkeiten und gelöste Körper durchgängig sind, welche sie benetzen. Diese Voraussetzung gilt für die Membranen und Flüssigkeiten des thierischen Organismus. Eine wesentliche Bedeutung für den Durchtritt ist, dass die gelösten Stoffe in die Membran eindringen, sie imbibiren, und zwar in der Form einer so genannten festen Lösung. Diese Eigenschaft hängt nun in ausserordentlich grossem Maasse von der chemischen und physikalischen Structur der Membran ab, und diese ist wiederum von den in den umgebenden Medien gelösten Stoffen abhängig. Es kann eine Membran dadurch, dass sie einen gelösten Stoff in sich aufnimmt, für einen anderen Stoff leichter durchgängig werden, oder umgekehrt der Durchtritt wird erschwert. Je nachdem daher in den angrenzenden Medien neue Stoffe oder schon vorhandene in grösserer Menge vorkommen, kann die Permeabilität für andere schon bestehende Substanzen sich ändern. Wie hieraus leicht verständlich ist die Reihenfolge der Einwirkung von Einfluss. Wenn ein Stoff a eine Membran imbibirt und nachträglich Stoff b auf sie einzuwirken kommt, so sind für b andere Bedingungen gegeben, als wenn zunächst b und erst nachträglich a einwirkt, und umgekehrt. In die Eigenschaft der Beeinflussung einer Colloidmembran theilen sich Krystalloide und Colloide und zwar letztere in besonders hervorragendem Maasse, dabei ist die Beeinflussung um so ausgesprochener, je grösser die Masse der Membran im Verhältniss zur diffundirenden Flüssigkeit ist. Dieser letztere Punkt ist sehr wesentlich, denn in den Körpergeweben fällt das Verhältniss beider sehr zu Gunsten der Membranmasse aus.

Von wie feinen äusseren Factoren die Permeabilität einer Scheidewand abhängig ist, haben die Versuche an Gelatineschichten ergeben. Je nach der Raschheit der Erstarrung (durch Abkühlung) der zu den Versuchen verwendeten Gelatinelösung dringen die in den angrenzenden Medien gelösten Stoffe rascher oder langsamer in sie ein. Auch andere geringfügige Momente haben einen ähnlichen Einfluss.

Die Beobachtungen, welche eine Beeinflussung colloider Stoffe durch Zusätze gelöster Substanzen zu dem Lösungssystem darthun, sind zahlreich. Auch nicht eiweisshaltige Colloide — und darunter haben die Lecithine im Organismus die grösste Bedeutung — werden in ähnlicher Weise beeinflusst. Ich erinnere an die Versuche von Porges und Neubauer[1]), welche darthaten, dass Lecithin durch Neutralsalze schon bei Zusatz geringer Mengen ausgeflockt wird. Eine Zustandsänderung kann also schon bei relativ geringen Veränderungen in der Zusammensetzung des Lösungssystems eintreten, und zwar bei Veränderungen, wie sie in der lebenden Zelle vorkommen können. Solche Beobachtungen sind für unser Verständniss der Biologie der Zelle von grösster Bedeutung.

Die bisher gewonnenen Beobachtungsresultate sind zum grossen Theil an künstlichen Colloidmembranen erhoben worden. Es ist klar, dass

1) O. Porges und E. Neubauer, Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Lecithin und Cholestearin. Biochem. Zeitschr. 1907. Bd. 7. S. 152.



wir für die Zellmembran, die auch aus festen Colloiden zusammengesetzt ist, ein ähnliches Verhalten anzunehmen berechtigt sind. Demzufolge können wir uns vorstellen, dass die bei der Entzündung auftretenden Permeabilitätsveränderungen auf Funktions- und Eigenschaftsveränderungen der Zellmembranen und der strukturirten Colloide im Zellinnern beruhen[1]). Es hat die Annahme sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich, dass im Gefolge eines veränderten Chemismus (im weitesten Sinne) Stoffe entstehen oder frei werden, oder herbeigeschafft werden, welche die Zellmembranen imprägniren, oder dass in Folge einfacher Verschiebungen physikalisch-chemischer Art in der Zellstructur bzw. im Membransystem (durch Adsorption, Ionenwanderung, Concentrationsänderungen der angrenzenden Flüssigkeiten usw.) andere Membranverhältnisse (Verdichtung, Quellung) sich bilden, welche die Eigenschaften der Aussenmembran gegenüber gelösten Bestandtheilen modificiren. Auf die näheren Vorgänge hier einzugehen wäre verfrüht, da wir noch zu wenig Anhaltspunkte nach dieser Richtung haben. Nur dies sei angeführt, um ein Beispiel zu nennen, dass im Experiment die Imprägnation von Membranen mit Lecithin oder Cholestearin ein vollständig anderes Verhalten gegenüber diffundirenden Flüssigkeiten und Lösungen aufzwingt. Durch den Entzündungsprocess können wir uns vorstellen, dass lockere Verbindungen mit diesen und ähnlichen Körpern aufgehoben und diese Stoffe frei werden. Ich verzichte darauf, diesen Gedanken näher auszuführen. Es können ja freilich auch ganz andere Processe sich abspielen. Es sollte dieses Beispiel gleichsam nur im Vorübergehen erwähnt werden, mehr zur Illustration des vorschwebenden Gedankens, als in der Absicht, eine präcise Vorstellung, die ja zur Zeit ganz unmöglich ist, darlegen zu wollen. Jedenfalls können wir uns nach dem Gesagten das Hindurchtreten sowohl der Eiweisskörper wie auch der Krystalloide durch Veränderungen in den Permeabilitätsverhältnissen im erwähnten Sinne erklären. Gerade die elective Durchlässigkeit der Zellschichten für die einzelnen Bluteiweissarten scheint auf eine solche Auffassung hinzudeuten. Wie sehr Veränderungen im Chemismus ursächlich in Betracht kommen können, wird dadurch plausibel, dass solche Veränderungen, allerdings nur quantitativer Art, die aber vollständig ausreichen dürften, in der entzündeten Zelle nachgewiesen wurden.

Für die Erklärung des leichteren Durchtrittes gelöster Substanzen durch die Zellmembran gingen wir davon aus, dass eine Veränderung in den Imbibitionsverhältnissen der durchlässigen Schicht bestehe. Es liegt auf der Hand, dass ein einfacher grösserer Wasserreichthum auch dasselbe thun kann, d. h. es genügt anzunehmen, dass die entzündete Zelle wasserreicher ist als die nichtentzündete, um alle veränderten Permeabilitätserscheinungen zu erklären. Doch bliebe aber noch die Ursache des grösseren Wasserreichthums bei Entzündung zu erklären, und für diese

1) Auch in Lösung begriffene Colloide (Sole), also so wie es die Eiweisskörper im Cytoplasma sind, üben einen Einfluss auf durch sie hindurchtretende, gelöste Substanzen aus und werden durch sie beeinflusst, verhalten sich also im Princip wie Membranen.



gelten dann eben die Betrachtungen, die oben angestellt wurden. Das Primäre muss in einer Veränderung der durchlässigen Scheidewand liegen.

Es ist weiter oben angeführt worden, dass Fibrinogen und Euglobulin relativ leichter bei acuten Entzündungen durch die Zellwand hindurchtreten als bei chronischen Zuständen, resp. bei letzteren auch fehlen können. Anders ausgedrückt, das Pseudoglobulin und das Albumin sind in Ergüssen am constantesten zu finden, und unter diesen beiden wiederum am constantesten das Albumin, da das Pseudoglobulin unter Umständen auch fehlen kann. Es ergiebt sich so in der Durchtrittsfähigkeit der Bluteiweissarten eine Reihenfolge, die mit abnehmender Grösse folgende ist: Albumin, Pseudoglobulin, Euglobulin, Fibrinogen. Die gleiche Reihenfolge finden wir, wenn wir die Eiweisse nach physikalischen Eigenschaften ordnen. So wird bekanntlich Albumin durch Neutralsalze schwerer als Pseudoglobulin, dieses schwerer als Euglobulin, und dieses schwerer als Fibrinogen ausgeflockt. Zur Ausflockung des Albumins ist eine Sättigung von 80—90 pCt. mit Ammonsulfat nothwendig, zur Ausfällung des Pseudoglobulins eine solche von 50 pCt., für das Euglobulin eine solche von 36 pCt. und für das Fibrinogen eine von 28 pCt. nothwendig. Das heisst das Albumin ist in der Körperflüssigkeit am weitesten von seinem Verfestigungspunkt entfernt, es hat die geringste Viscosität oder die grösste Durchtrittsfähigkeit. In abnehmender Reihenfolge kommen ihm die anderen Eiweissarten nach. Wir sehen somit, dass mit zunehmender Acuität der Entzündung die viscöseren Eiweissarten leichteren Durchtritt durch die Zellwand gewinnen. Aus alledem geht mit grosser Wahrscheinlichkeit hervor, dass die Selection der Zellwand gegenüber den Bluteiweisskörpern von physikalisch-chemischen Momenten abhängt.

Mit dieser Auffassung steht die Thatsache im Einklang, dass beim Schwinden des Entzündungszustandes die früheren Permeabilitätsverhältnisse sich wieder herstellen. Denn die Erfahrung lehrt, dass die durch Imbibition hervorgerufenen Veränderungen in der Diffusibilität sehr häufig reversibel sind, d. h. nach der Entfernung des imbibirenden Stoffes die früheren Verhältnisse sich wieder geltend machen.

Wir sehen sonach, dass eine Reihe von Thatsachen zu Gunsten der Auffassung spricht, dass die Permeabilitätsveränderungen bei der Entzündung auf Verschiebungen in den Membranfunctionen in physikalisch-chemischem Sinne sich zurückführen und den Gesetzen, welche die festen Colloide beherrschen, unterordnen lassen. —

Zum Schlusse sei mir gestattet, auf einige Beobachtungen aus der Pathologie einzugehen, für welche meines Erachtens eine ähnliche Deutung zutreffen dürfte. Jacoby[1]) hat gezeigt, dass die Vertheilung von pharmakologisch wirksamen Stoffen — er befasste sich mit Salicylsäurepräparaten — im kranken Körper anders ist als im gesunden. Er fand

1) S. Bondy und M. Jacoby, Ueber die Vertheilung der Salicylsäure bei normalen und inficirten Thieren. Hofmeister's Beitr. 1905. Bd. 7. S. 514; M. Jacoby, Ueber ein neues pharmakologisches Grundgesetz. Deutsche Zeitschr. für Chir. 1908. Bd. 95. S. 9.



bei mit Streptokokken inficirten Thieren eine Anhäufung der Präparate in den Gelenken speciell den Gelenkknorpeln und der Synovia, die in den Gelenken gesunder Controlthiere nach Einnahme der gleichen Medicamente fehlte. Jacoby hebt mit Recht die Bedeutung dieser Beobachtung für die Pharmakologie hervor, ohne eine einlässliche Erklärung dafür zu geben. Es will scheinen, als ob dieser Erscheinung ähnliche Veränderungen in den Diffusionsprocessen, bedingt durch colloidale Structurveränderungen in den Membran- und Grenzschichten, zu Grunde lägen, wie ich sie für die Entzündung darzustellen versucht habe. Es handelt sich hier um eine specielle Aeusserung einer allgemeinen für den Erkrankungs- (Entzündungs)-Zustand gültigen Regel. Diese Erklärung scheint deshalb ganz besonders plausibel, weil es speciell für Salicylsäure nachgewiesen ist, dass sie die Diffusion von Elektrolyten durch Colloide verändert. Es kann also auch umgekehrt der Zusatz von Elektrolyten (oder vielleicht auch anderen Krystalloiden) ihre Diffusion verändern, insbesondere vermehren.

In gleicher Weise glaube ich die Beobachtungen von O. Löb und Michaud[1]), sowie von von den Velden[2]), wonach Jod sich in tuberculösen Geweben und malignen Geschwülsten (speciell Carcinom) stärker anhäuft, als in normalen Geweben und Organen, erklären zu dürfen. Die verschiedenen Diffusionsbedingungen in den pathologischen Zellen im Vergleich zu den gesunden und normalen sind offensichtlich der maassgebende Factor.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Vorliebe der Medicamente und different wirkenden chemischen Substanzen für gewisse Organe und Organsysteme, ihre Topie zu einem namhaften Theil auch auf ähnliche Verhältnisse zurückzuführen ist. Das ist ja für manche Substanzen jetzt schon unzweideutig erwiesen (vgl. die klassischen Untersuchungen von Hans Meyer und Overton).

Auf Membranveränderungen beruhen vermuthlich auch die Schwankungen in der Ausscheidung der krystalloiden Harnbestandtheile bei Nephritis. Es ist bekannt, dass bei acuten parenchymatösen Entzünzündungen die einzelnen Bestandtheile: Harnstoff, Kochsalz, Phosphate, Sulfate usw. ausserordentlich grossen und sogar scheinbar ganz regellosen Schwankungen unterworfen sind. Bisher sind die Bemühungen, irgendwelche Gesetzmässigkeiten aufzudecken, umsonst gewesen[3]). Wir können uns wohl vorstellen, dass hier Zustandsänderungen in den secernirenden Epithelschichten resp. ihren Membranen im obigen Sinne wirksam sind. Es liegen jetzt schon Anhaltspunkte vor.

Auf physikalisch-chemischen Zustandsänderungen in den Zellmembranen beruhen wohl auch die berühmt gewordenen Untersuchungen Löb's an Funduluseiern und anderen Meerthieren, ferner die merkwür-

1) O. Löb und Michaud, Ueber die Vertheilung des Jods bei tuberculösen Thieren. Biochem. Zeitschr. 1907. Bd. 3. S. 307.

2) R. von den Velden, Zur Jodvertheilung unter pathologischen Verhältnissen. Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 9. S. 54.

3) Vgl. mein Lehrbuch der chemischen Pathologie. S. 257.



digen und beachtenswerthen Beobachtungen über hyperthermie- und glykosurieerzeugende Wirkung subcutaner bezw. intravenöser verdünnter Kochsalzlösung[1]). Wir können uns vorstellen, dass die Zufuhr von Salzen — und zwar scheinen hier die Natriumionen ausschlaggebend zu sein — die Permeabilitätsverhältnisse der Zellmembranen ändern.

Weiterhin dürften auch im gleichen Sinne die Beobachtungen Rodari's[2]) an der Magenschleimhaut zu deuten sein. Rodari fand, dass die normale Schleimhaut eine locale Application von Tannin, Silberverbindungen und Aluminium mit starker Secretion beantwortet, während die entzündete ihre Secretion einschränkt. Die verschiedenartige Wirkung beruht, wie Rodari gezeigt hat, auf dem grösseren Wassergehalt der entzündeten Zelle gegenüber der nicht entzündeten, in dessen Gefolge die betreffenden Substanzen leichter in das Innere der Drüsenzellen eindringen und eine Tiefenwirkung im Protoplasma hervorrufen, welche dann eine Secretionshemmung bewirkt, während bei oberflächlicher Wirkung ein Secretionsreiz zu Stande kommt. Daneben scheinen aber, wie Rodari ebenfalls gezeigt hat, die erwähnten Medicamente einen Einfluss auf den Colloidzustand der Zelle auszuüben, denn in wasserreicheren Gelatinelösungen rufen sie eine deutliche Viscositätsabnahme hervor.

Endlich dürfte das Membranproblem auch noch in anderer Richtung eine Bedeutung in der Pathologie haben. Man bringt seit Virchow die Zellvermehrung bei Tumorenbildung mit der embryonalen Zellentwicklung in Parallele. Durch künstliche Zusätze verschiedener Substanzen hat Jacques Löb eine Entwicklung der Eizelle von Seethieren hervorrufen können, in manchen Fällen bis zur Entwicklung der Larven. Es ist durch Löb erwiesen worden, dass für das Eindringen der reizauslösenden Stoffe Membranphänomene den maassgebenden Factor darstellen. Wir können nun in Analogie hiermit uns vorstellen, dass auch besondere Membranzustände in den zur Proliferation gelangenden Tumorzellen eine ausschlaggebende Rolle spielen. Dass die Carcinomzelle andere Permeabilitätshältnisse aufweist als andere, zeigt die Thatsache, dass sie eben Jod leichter aufnimmt als andere Körperzellen[3]).

Wie ersichtlich, sind die durch das Membranproblem angeregten Fragen in der Pathologie ausserordentlich mannigfach und es ist eine dankbare Aufgabe, sie einer experimentellen Prüfung zu unterwerfen.

1) L. Meyer und H. Rietschel, Giftwirkung und Entgiftung des Kochsalzes bei subcutaner Infusion. Berl. klin. Wochenschr. 1908. S. 2217; Fischer, Pflüger's Archiv. 1905. Bd. 106. S. 80 und 1905. Bd. 109. S. 1. (Frühere Literatur über beide Fragen in gen. Arbeiten.)

2) P. Rodari, Untersuchungen zur medicamentösen Therapie der Hyperaciditätszustände des Magens. Verhandl. d. 26. Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1909. S. 415.

3) Nachdem diese Zeilen schon niedergeschrieben waren, fand ich eine Andeutung dieses Gedankens bei Löb (Ueber das Wesen der formativen Reizung. Vortrag, gehalten auf dem 16. internationalen medicinischen Congress in Budapest 1909.



XII.

Aus dem Laboratorium der Erlanger medicinischen Klinik.

Vorkommen und Nachweis von Trypsin und Erepsin im Magen-Darmkanal.

Von

Franz Frank und **Alfred Schittenhelm.**

Bekanntlich arbeiten sich im Magen-Darmkanal bei der Verdauung der Eiweisskörper mehrere Fermente in die Hände: das Pepsin, das Trypsin und das Erepsin.

Das Pepsin, welches sich allein im Magen vorfindet, wandelt die Proteine in hochmoleculare lösliche Stoffe um, welche offenbar durch eine Aufspaltung des Eiweissmoleculs zu Stande kommen, und über deren genaue Zusammensetzung man noch nichts aussagen kann, die aber jedenfalls noch aus grösseren Complexen bestehen.

Das Trypsin, welches vom Pankreas abgegeben wird, vermag gleichfalls native Eiweisskörper zu lösen. Die Spaltung ist aber eine viel weitgehendere. Es entstehen nicht nur Peptone, sondern auch diese werden noch verkleinert, und es treten als Endproducte neben niedermolecularen Peptonen Aminosäuren (Tyrosin, Leucin etc.) auf. Ein gewisser Rest bleibt jedoch stets unangegriffen. Allerdings gelang Kutscher [1]) der Nachweis, dass durch gut und lange wirkendes Trypsin das Eiweiss und die Peptone ihrer Biuretreaction beraubt werden, aber E. Fischer und E. Abderhalden [2]) konnten in der Folge feststellen, dass auch bei noch so lange dauernder Trypsineinwirkung ein mehr oder weniger grosser Rest zurückbleibt, der allerdings keine Biuretreaction giebt und dem Eiweiss schon recht ferne steht, der aber durch Kochen mit Säuren noch weiter in Aminosäuren zerlegt werden kann. Diese Restproducte der Trypsinverdauung, welche abiurete Peptone genannt werden, bestehen höchstwahrscheinlich aus Polypeptiden, die aus wenigen Aminosäuren sich zusammensetzen und welche denen gleichen, die

1) F. Kutscher, Endproducte der Trypsinverdauung. Marburger Habilitationsschrift. Strassburg. 1899.

2) E. Fischer und E. Abderhalden, Ueber die Verdauung einiger Eiweisskörper durch Pankreasfermente. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1893. 39. 81. — Dieselben, Ueber die Verdauung des Caseins durch Pepsinsalzsäure und Pankreasferment. Ebenda. 1903. 40. 215.



Fischer und Abderhalden [1]) durch partielle Säurehydrolyse aus verschiedenen Proteinen isoliren konnten. Wenn das Eiweiss zunächst durch Pepsin vorverdaut wird und dann erst der Trypsineinwirkung unterliegt, so ist der unangreifbare Rest zwar immer noch vorhanden, erweist sich aber als kleiner, als wenn das Trypsin allein einwirkt; immerhin macht dieser aus Polypeptiden bestehende Rest beim Edestin nahezu die Hälfte des Eiweisses aus [E. Abderhalden und B. Reinbold [2])].

Das von Cohnheim [3]) entdeckte Erepsin wird mit dem Darmsaft von den Epithelien des Darmkanals abgegeben. Dieses Ferment greift native Eiweisskörper nicht an, und zwar hat Cohnheim [4]) festgestellt, dass auch bei wochenlanger Einwirkung die Eiweisskörper des Pferdeplasmas und von menschlicher Ascitesflüssigkeit, sowohl im gelösten Zustand als nach vorheriger Coagulation, nicht gespalten werden; ebensowenig wurde Vitellin, sowie ein krystallinisches Eiweiss aus Kürbissamen, ferner Globin aus Pferdehämoglobin und der Bence-Jones'sche Eiweisskörper angegriffen, und endlich wurde auch ein Stück Rindfleisch, sowie die Darmschleimhaut selbst, die das Ferment producirt, nicht verändert. Natürlich blieb auch die Fibrinflocke ungelöst. Eine einzige Ausnahme aber besteht, indem das Casein der Kuhmilch leicht und schnell durch Erepsin gespalten wurde, und es muss noch erwähnt werden, dass auch ein Protamin, das Clupeinsulfat, und das Histon der Thymusdrüse von dem Erepsin zerlegt wird, das letztere allerdings nur langsam und theilweise, wobei der grösste Theil noch als Histon zurückbleibt. Leicht und schnell bis zum Verschwinden der Biuretreaction werden alle Albumosen und Peptone zerlegt. Höchstwahrscheinlich ist die Aufspaltung eine totale, sodass nur noch freie Aminosäuren vorhanden sind, und wenn überhaupt ein Rest übrig bleibt, so muss derselbe sehr viel kleiner sein als beim Trypsin. Das Erepsin wirkt wie das Trypsin am besten bei schwach alkalischer Reaction, doch hat es nach Weinland sein Optimum bei schwächeren Alkalescenzgraden als das Trypsin. Durch Hamburger und Hekma [5]) ist es nachgewiesen, dass sich das Erepsin auch im menschlichen Dünndarminhalt findet. Bei einer wegen Kothabscesses, der eine Anzahl Darmschlingen miteinander verlötet hatte, operirten Patientin wurde ein Stück Dünndarm aus der Continuität ausgeschaltet, hierbei wurde reiner Darmsaft gewonnen, welcher kein Trypsin enthielt, der aber Hemialbumose schnell spaltete.

Trypsin und Erepsin unterscheiden sich aber ausser durch ihre Wirkung nativen Eiweisskörpern gegenüber, auch noch durch ihr Ver-

1) E. Fischer und E. Abderhalden, Bildung von Polypeptiden bei der Hydrolyse der Proteine. Sitzungsber. d. Kgl. preuss. Acad. d. Wissensch. XXX. 1907.

2) E. Abderhalden und B. Reinbold, Der Abbau des Edestins aus Baumwollsamen durch Pankreassaft. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. 46. 159.

3) O. Cohnheim, Die Umwandlung des Eiweisses durch die Darmwand. Zeitschrift f. physiol. Chem. 1901. 33. 451.

4) O. Cohnheim, Weitere Mittheilungen über das Erepsin. 1902. 35. 134.

5) H. J. Hamburger und E. Hekma, Sur le suc intestinal de l'homme. Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. 1902. 4. 805.



halten gegen synthetisch dargestellte Polypeptide. Fischer, Bergell[1]) und Abderhalden[2]) haben eine Reihe solcher Körper der Einwirkung von Trypsin ausgesetzt und dabei festgestellt, dass die einen zerlegt werden, die anderen aber unangegriffen werden. Beifolgende ausgewählte Tabelle giebt einen Ueberblick über diese Untersuchungen:

Hydrolysirbar:	Nicht hydrolysirbar:
Alanyl-glycin	Glycyl-glycin
Alanyl-alanin	Leucyl-glycin
Glycyl-l-tyrosin	Glycyl-alanin
Leucyl-l-tyrosin	Leucyl-leucin
Leucyl-glycyl-glycin	Leucyl-prolin
Dialanyl-cystin	Triglycyl-glycin
Dileucyl-cystin etc.	Dileucyl-glycyl-glycin etc.

Abderhalden[3]) konnte nun mit Teruuchi zeigen, dass das Erepsin Peptide, z. B. das Glycyl-glycin, zu spalten vermag, welche für das Trypsin unangreifbar sind. Wir haben also eine Reihe scharfer Unterscheidungsmerkmale zwischen Trypsin und Erepsin.

Für die Klinik hat es sich als ausserordentlich wichtig erwiesen, einen Einblick in die jeweilige Thätigkeit der Fermente des Magendarmkanals zwecks functioneller Diagnostik zu erhalten. Die Untersuchung auf Pepsin durch Verabreichung von Probefrühstück etc. ist das Erste, was man zu diesem Zweck unternimmt. Darüber hat man durch zahlreiche Versuche so allgemeine Kenntniss, dass ein Eingehen an dieser Stelle sich erübrigt. Anders ist es mit den beiden anderen Fermenten.

Schon früher [Boas[4]), Tschlenoff[5])] ist es bekannt gewesen, dass unter Umständen in der Ausheberungsflüssigkeit des Magens neben anderen Bestandtheilen des Darminhalts Trypsin gefunden werden kann. Später hat Pawlow[6]) darauf aufmerksam gemacht, dass, wenn man in den Magen von Magenfistelhunden Provenceröl eingiesst und nach einer bestimmten Zeit die Magenfistel öffnet, den Inhalt abfliessen und die Fistel offen lässt, sich im Laufe von 1—2 Stunden eine emulgierte

---

1) E. Fischer und P. Bergell, Ueber die Derivate einiger Dipeptide und ihr Verhalten gegen Pankreasfermente. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1903. 36. 2592 und: Spaltung einiger Dipeptide durch Pankreassaft. Ebenda. 1904. 37. 3103.

2) E. Fischer und E. Abderhalden, Ueber das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreassaft und Magensaft. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. 46. 52.

3) E. Abderhalden und Y. Teruuchi, Studien über die proteolytische Wirkung der Presssäfte einiger thierischer Organe, sowie des Darmsaftes. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906. 49. 1.

4) J. Boas, Verdauungssaftgewinnung beim Menschen. Centralbl. f. klin. Med. 1899. 10. 97. — Derselbe, Dünndarmverdauung beim Menschen und deren Beziehung zur Magenverdauung. Zeitschr. f. klin. Med. 1890. 17. 155.

5) B. Tschlenoff, Ueber Darmsaftgewinnung beim Menschen. Correspondenzblatt f. Schweiz. Aerzte. 1889. S. 161.

6) J. P. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden. 1898. S. 159.



Flüssigkeit zusammen mit Galle und Pankreassaft aus dem Magen ergiesst. Boldyreff[1]) hat dann im Pawlow'schen Laboratorium eingehende Untersuchungen darüber angestellt, unter welchen Bedingungen ein solcher Rücktritt von Darmfermenten erfolgt. Er konnte sich bei Hunden vielmals davon überzeugen, dass durch Verabreichung von Oel, dem er eine kleine Menge Fettsäure beigab, schnell der Rücktritt des Pankreassaftes und der Galle in den Magen hervorgerufen werden kann und es somit leicht gelingt, Pankreas-Galle-Darmsaft in grossen Mengen zu gewinnen. Zur Entscheidung der Frage, ob diese im Hundeexperiment brauchbare Methode auch beim Menschen verwerthbar sie, hat er dieselbe an sich und einer zweiten Versuchsperson angewandt. In diesen Versuchen zeigte sich mit absoluter Klarheit, dass die Methode auch für den Menschen brauchbare Resultate giebt.

Diesen Feststellungen Boldyreff's wurde von Liefschütz[2]) und vor Allem von Volhard[3]) Aufmerksamkeit geschenkt, welch' letzterer durch eingehende Untersuchungen erwies, dass durch das Oelfrühstück in zahlreichen Fällen ein Aufschluss über die Function des Pankreas durch den Nachweis des Trypsins ermöglicht wird. Zahlreiche spätere Untersuchungen[4]) haben sich den Volhard'schen Feststellungen angeschlossen und es ist nur die Frage, in wie weit das Vorhandensein oder Fehlen von Trypsin bei dieser Versuchsanordnung einen zwingenden Beweis für die Function des Pankreas bildet.

1) W. Boldyreff, Der Uebertritt des natürlichen Gemisches aus Pankreas-Darmsaft und Galle in den Magen. Internat. physiol. Congress in Brüssel 1904. Pflüger's Arch. f. ges. Physiol. 1907. 121. 13. — Derselbe, Ueber den selbständig und künstlich hervorgerufenen Uebergang von Pankreassaft in den Magen und über die Bedeutung dieser Erscheinung für die praktische Medicin. Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffw. 1908. 3. 209.

2) Liefschütz, Achylia gastrica und Beschaffenheit der Magensecretion. Arch. f. Verdauungskrankheiten. 1906. No. 5. S. 426.

3) Volhard, Ueber die Untersuchung des Pankreassaftes beim Menschen und eine Methode der quantitativen Trypsinbestimmung. Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 403.

4) O. Faubel, Untersuchungen über den menschl. Bauchspeichel und das Fermentgesetz des Trypsins. Hofm. Beitr. 10. 35. 1906. — Mohr, Verh. des Congr. f. inn. Med. 1908. S. 277. — A. Schittenhelm, Ueber Fälle von Rückfluss des Pankreassaftes in den Magen. Münch. med. Wochenschr. 55. 1459. 1908. — Y. Levinsky, Die Gewinnung des Pankreassaftes aus dem Magen und ihre diagnost. Verwerthbarkeit. D. med. Wochenschr. 34. 1582. 1908. — B. Molnâr, Ueber die Frage des Uebertritts von Pankreassaft im Magen. Ztschr. f. klin. Med. 67. 188. 1909. — R. Ehrmann u. Lederer, Ueber die Wirkung der Salzsäure auf die Fermentsecretion des Magens und der Bauchspeicheldrüse. Berl. klin. Wochenschr. 1900. — Dies., Ueber das Verhalten des Pankreas bei Achylie und Anacidität des Magens. D. med. Wochenschr. 1909. S. 879. — v. Koziczkowsky, Zur Prüfung der Pankreassecretion und deren Bedeutung für die Diagnostik. Ztschr. f. klin. Med. 68. 261. 1909. — E. Abderhalden u. A. Schittenhelm, Ueber das Vorkommen von peptolytischen Fermenten im Mageninhalt. Ztschr. f. physiol. Chem. 59. 330. 1909. — J. Mahlenbrey, Ueber den Nachweis tryptischer Fermente im Mageninalt. Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. des Stoffw. 4. 673. 1909. — Gennari, Gazz. degli osped. 1907. S. 906.



In neuerer Zeit sind nun auch namentlich durch Untersuchungen von Gross[1]) und Koslowski[2]), von Goldschmidt[3]), von Kaufmann[4]), von Schlecht und Müller[5]) u. A. die Fäces zur Untersuchung auf Trypsin verwandt worden und man ist jetzt zur Ansicht gelangt, dass der Trypsinnachweis in den Fäces ein sicheres Merkmal für die Pankreasfunction abgeben kann.

Bei all' den Untersuchungen auf Trypsin, sowohl im Oelfrühstück, wie in den Fäces, ist aber ausser Acht gelassen worden, dass auch Erepsin im Darm vorhanden sein könnte und nur Döblin[6]) und ganz neuerdings Brugsch[7]) erinnerten daran, dass eventuell mit der Anwesenheit von Erepsin zu rechnen sei. In Anbetracht dessen, dass von einer grossen Zahl von Autoren zum Trypsinnachweis Casein genommen wurde, also ein Eiweisskörper, der nach Cohnheim's Feststellungen sowohl von Trypsin wie von Erepsin angegriffen wird, schien es aber von grösster Wichtigkeit, zu entscheiden, in wie weit Erepsin im Spiele sein kann. Im Laboratorium der Erlanger medicinischen Klinik beschäftigen wir uns schon seit zwei Jahren mit systematischen Untersuchungen über diese Verhältnisse. Sie haben zunächst zu einer Mittheilung Schittenhelm's[8]) geführt, dass in manchen Fällen im nüchternen Mageninhalt und nach Ewald'schem Probefrühstück tryptische Fermente gefunden werden. Daran schloss sich eine Veröffentlichung Mahlenbrey's[9]), welcher feststellen konnte, dass in 41 Oelfrühstücken 38mal ein positiver Trypsinnachweis erhoben werden konnte. Wir selbst[10]) haben endlich in einer kurzen Mittheilung davon Kenntniss gegeben, dass in den Fäces mit Sicherheit Erepsin in hochactiver Form vorhanden ist. Es erhob sich durch diesen Fund die wichtige Frage, in wie weit das Erepsin bei der Untersuchung des Mageninhalts sowohl, wie der Fäces gegenüber Trypsin zu Täuschungen Veranlassung geben kann und welcher Weg der sicherste ist, diese zu vermeiden.

1) O. Gross, Zur Functionsprüfung des Pankreas. D. med. Woch. 35. 706. 1909.

2) S. Koslowski, Ueber den Nachweis des Trypsins in den Fäces und seine diagnostische Bedeutung. Dissert. Greifswald. 1909.

3) R. Goldschmidt, Ueber den Nachweis von Trypsin und eine einfache Methode zu dessen quantitativer Bestimmung. Deutsche med. Wochenschr. 35. 522. 1909.

4) R. Kaufmann, Ueber proteolytische Fermentwirkungen des menschlichen Darminhalts unter normalen und krankhaften Bedingungen. Inaug.-Diss. Breslau.

5) H. Schlecht, Ueber eine einfache Methode zur Prüfung der Pankreasfunction beim gesunden und kranken Menschen; — Ders., Zur Methodik der Pankreasfunctionsprüfung. Centralbl. f. inn. Med. 1909. No. 6. — E. Müller u. H. Schlecht, Ueber die Prüfung der Pankreasfunction durch Trypsinbestimmungen in den Fäces. Med. Klinik 1909. No. 16 u. 17.

6) A. Döblin, Zur Bestimmung des proteolytischen Fermentes in den Fäces. D. med. Wochenschr. 35. 1095. 1909.

7) Th. Brugsch, Experimentelle Beiträge zur functionellen Darmdiagnostik. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. VI. 324. (1909.)

8) l. c.

9) l. c.

10) F. Frank u. A. Schittenhelm, Ueber das Vorkommen von Erepsin in den menschlichen Fäces. Centralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. des Stoffw. 4. 881. 1909.



Methodik.

Zum Nachweis des Trypsins und Erepsins verwandten wir die verschiedensten angegebenen Methoden nebeneinander, um einen möglichst weiten Ueberblick über ihre Leistungsfähigkeit zu erhalten. Dabei kamen folgende in Betracht:

1. die Fibrinflocke;
2. das Mett'sche Röhrchen mit Eiereiweiss gefüllt;
3. die von Müller und Jochmann[1]) in die Diagnostik eingeführte Serumplatte. Wir benutzten zu ihrer Herstellung Hammelserum. Später haben wir auch Mett'sche Röhrchen mit Hammelserum gefüllt und diese zum Nachweis neben der Platte benutzt;
4. die Caseinmethode nach Angaben von Gross und Fuld;
5. die Seidenpeptonmethode. Dieselbe ist von Abderhalden für den Nachweis von Ferment benutzt und von Abderhalden und Schittenhelm[2]) für den Nachweis peptolytischer Fermente im Magendarmkanal als tauglich befunden. Man löst ein halbes Gramm des von La Roche in Basel hergestellten Peptons aus Seide in einem Kubikcentimeter der zu untersuchenden Flüssigkeit und macht die Lösung durch einige Tropfen einer concentrirten Natriumbicarbonatlösung ganz schwach alkalisch. Das Gemisch kommt nun in den Brutofen bei 37—40°, wo es 1—3 Tage verbleibt. Dabei fällt, wenn reichlich Ferment vorhanden ist, Tyrosin in krystallinischer Form aus, welches schon makroskopisch oder nach Centrifugiren im Sediment mikroskopisch als schöne in Büschelform angeordnete Nadeln erkannt werden kann. Ist nichts ausgefallen, so kommt die Lösung für einige Tage in den Eisschrank, wobei dann in manchen Fällen das Tyrosin erst zum Ausfallen kommt. Bleibt die Lösung andauernd klar, so ist kein Ferment vorhanden gewesen.

Es muss hier bemerkt werden, dass schon von P. Bergell und A. Schütze[3]) das Seidenpepton zum Nachweis von proteolytischen Fermenten angewandt wurde und dass noch früher O. Schumm[4]) Wittepepton zum selben Zwecke benutzte. Das Seidenpepton hat vor letzterem aber den Vorzug, dass es ausserordentlich viel tyrosinreicher ist.

6. Polypeptide: Glycyl-glycin und Leucyl-glycin. Beide Peptide werden von Trypsin nicht gespalten, wohl aber vom Erepsin. Wir haben uns die Peptide nach Fischer'schen Angaben[5]) hergestellt. Die Versuchsanordnung und die Methode der Isolirung von Spaltproducten wird später detaillirt angeführt.

---

1) E. Müller u. G. Jochmann, Ueber eine einfache Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 29.

2) E. Abderhalden u. A. Schittenhelm, Ueber den Nachweis peptolytischer Fermente. Ztschr. f. phys. Chem. 61. 421. 1909 u. l. c.

3) P. Bergell u. A. Schütze, Zur Frage der Antipankreatinbildung. Ztschr. f. Hygiene. 50. 305. 1905.

4) O. Schumm, Ueber menschliches Pankreassecret. Ztschr. f. phys. Chem. 36. 292. 1902.

5) E. Fischer, Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine (1899—1906). Berlin 1908.



I. Untersuchungen am Magensaft.

Die Gewinnung des Magensaftes geschah nach der Methode von Boldyreff und Volhard durch Verabreichung eines sogenannten Oelfrühstücks. Da die Pepsinsalzsäure zweifellos, wie wir uns selbst überzeugen konnten, einen ausserordentlich schnell zerstörenden Einfluss auf das Trypsin ausübt, so haben wir nach dem Vorschlag von Guto[1]) und Lewinski[2]) Magnesia usta verabreicht, um die Salzsäure dauernd abzustumpfen. Es hat sich die Magnesia usta für zweckmässiger erwiesen wie das Natrium bicarbonicum, wie wir in Uebereinstimmung mit Lewinski angeben können. Die Versuchsperson erhält zunächst einen kleinen Kaffeelöffel voll Magnesia usta in wenig Wasser (0,7 g in 30 ccm Wasser) aufgeschwemmt, dann wird ihr 100—150 ccm reines Olivenöl oder Olivenöl mit einem Zusatz von Oelsäure verabreicht. In unseren überaus zahlreichen Versuchen, denen von Mahlenbrey und den unten mitgetheilten, sowie vielen anderen nicht zur Publication bestimmten, ist uns nicht ein Fall vorgekommen, wo das Oel nicht glatt aus dem Wasserglas getrunken wurde, oder wo sich Uebelkeit oder sonstige Beschwerden einstellten. Wir haben niemals die Schlundsonde in Action treten lassen müssen. Wir können daher im Gegensatz zu Klieneberger[3]) behaupten, dass das Oelfrühstück eine absolut schonende Untersuchung darstellt. In wieweit das von Koziczkowski vorgeschlagene Sahnenfrühstück das reine Oel zu ersetzen vermag, darüber haben wir keine Erfahrung. 20 Minuten, nachdem das Oel getrunken wurde, verabreichten wir nochmals dieselbe Menge Magnesia usta mit wenig Wasser und 40—50 Minuten nach Verabreichung des Oels wurde ausgehebert. Das erhaltene Gemisch, das in allen Fällen bis auf einen (Hyperacidität) stets alkalisch war, wurde entweder in einen Scheidetrichter gebracht, wo es sich in eine ölige und eine wässerige Schicht trennt, welch letztere filtrirt wird, oder aber direct filtrirt. Die so erhaltene Flüssigkeit, welche mehr oder weniger durch vorhandene Galle grünlich gefärbt wird, manchmal sich aber auch als gallenfrei erweist, wurde dann zu den Versuchen benutzt. Die umstehende Tabelle I giebt die Resultate unserer Untersuchungen.

Es zeigt sich, dass in den allermeisten Fällen Trypsin mit Sicherheit vorhanden und nur in wenigen Fällen ein negatives Resultat zu verzeichnen war. Dabei gehen in den meisten Fällen die Seidenpeptonprobe und die Proben mit Fibrin, Mett und Casein parallel. In einigen jedoch ist die Seidenpeptonprobe und die Caseinprobe positiv, während die Fibrinprobe und die nach Mett negativ blieben. Es ist das ausserordentlich auffallend und es liegt der Gedanke nahe, dass doch unter Umständen vielleicht Erepsin zuweilen in kleinen Mengen im Magen anzutreffen ist. Da es sich in diesen Fällen zumeist um

---

1) Guto, Ueber den Einfluss von Säuren, Alkalien, neutralen Salzen auf das Trypsin. Biochem. Zeitschr. Bd. 15. S. 473. 1909.

2) l. c.

3) K. Klieneberger, Diagnostik der Pankreaserkrankungen. Med. Klinik. Bd. VI. S. 89. 1910.



Tabelle I.

No.	Name	Diagnose	Probefrühstück HCl	Probefrühstück Ges.-Ac.	Oelfrühstück Seidenpepton	Oelfrühstück Fibrin	Oelfrühstück Mett	Oelfrühstück Casein	Bemerkungen
1	J. M.	Normal	pos.	—	++	+++	+		Grasgrüne Färbung
2	W. D.	Gastroenterostomie	neg.	—	+++	++	—		Wegen Ulcustenose operirt.
3	F. B.	Ozaena	—	—	++	++	++	+	
4	J. M.	Neurasthenie	pos.	58	—	—	—	—	
5	B. D.	do.	—	—	++	(+)	(+)	+	
6	M. B.	do.	—	—	++	+	+	+	
7	L. D.	Spitzenaffection	pos.	—	++	+	+	+	
8	H. K.	Chron. Obstipation	pos.	68	++	+++	(+)	+	
9	G. H.	do.	—	—	+	+	+	+	
10	M. D.	do.	pos.	82	+	+	(+)	+	
11	A. G.	do.	—	—	—	—	—	—	Sanguis im Oelfrühstück.
12	G. B.	Gastritis chronica	neg.	40	++	+++	(+)	+	
13	G. L.	do.	pos.	80	—	—	—		
14	J. Sch.	Dyspepsia anacida	neg.	30	++	+	+	+	
15	M. H.	Dyspepsia nervosa	neg.	37	++	++	+	+	
16	F. K.	do.	pos.	64	++	++	+	+	
17	A. Sch.	Hyperacidität, Obstipat.	pos.	85	+	+	(+)	—	
18	L. Sch.	Hyperacidität	pos.	100	—	—	—	—	
19	A. K.	Anacidität	neg.	19	++				
20	G. St.	Carcin. ventric.	neg.	—	+	—	—	—	
21	J. H.	do.	neg.	—	(+)	(+)	—	(+)	
22	J. N.	Enteritis chronica	pos.	—	++	+	(+)		
23	M. Sch.	Enteroptose, Hysterie	pos.	54	—	—	—	+	
	"	do.			+	++	+	++	
24	J. H.	Icterus catarrhalis	pos.	66	(+)	—	—	+	
25	M. H.	Lebertumor. Lues?	—	—	+	(+)	—	(+)	
26	F. S.	Carc. hepat. Icterus grav.	—	—	+	—	—	(+)	
27	J. E.	Cholelithiasis?	pos.	55	++	++	+	++	
28	E. G.	Cholelithiasis, Icterus	—	—	(+)	—	—	(+)	
29	J. M.	do.	—	—	+	++	—	++	Autopsie: Abscess im Choledochus, kleine Pankreasnekrosen.
30	M. K.	Cholelithias. Enteroptose	pos.	66	+	+	(+)	+	
31	A. R.	Cholelithiasis, Icterus	—	—	—	++	—		
32	M. St.	Cholelithiasis	pos.	61	—	—	—		
	"	do.			—	—	—		
33	J. E.	Cholelithiasis?	pos.	72	—	—	—		
34	Chr. St.	Diabetes mell.	—	—	+	—	—	(+)	
35	A. B.	do.	—	—	—	++	(+)		
36	J. D.	do.	—	—	(+)	++	(+)		
37	G. K.	traumat. Pankreascyste?	pos.	60	(+)	+	—		
	"	do.			+	+	—		

icterische Patienten handelt (No. 24, 26), so könnte es schon möglich sein, dass auch der Pankreassecretion Schwierigkeiten entgegenstanden und darum nur Erepsin vorhanden war. Wir kommen darauf noch zurück.

Einmal war bei einer Enteroptose (No. 23) zunächst der Befund negativ, wurde aber bei der zweiten Aushebung stark positiv. In wenigen Fällen, in denen wir bis auf eine Cholelithiasis (No. 32), welche wir zweimal untersuchen konnten, nur einmal in der Lage waren, ein Oelfrühstück zu verabreichen, blieb der Erfolg negativ. Herauszuheben sind



schliesslich noch zwei Fälle von Magencarcinom, von denen in einem (No. 20) nur die Seidenpeptonprobe positiv war, während die übrigen Proben negativ blieben, im anderen Fall (21) fielen 3 Proben schwach positiv aus. Vielleicht handelt es sich hier, wenigstens im ersten Falle, um das specifische Carcinomferment.

Wir haben nun in zwei Fällen mittelst Polypeptiden und zwar speciell dem Glycyl-glycin auf Erepsin untersucht (Methodik siehe unter Faeces).

Oelfrühstück I.

1 g Glycyl-glycin wurde in 10 ccm H_2O gelöst, 10 ccm des erhaltenen Magensaftes zugesetzt und 4 Tage unter Toluol im Brutschrank belassen.

Die weitere Verarbeitung geschah wie unter Fäcesextract II angegeben.

Es wurde kein Glykokollesterchlorhydrat gefunden.

Oelfrühstück II.

1 g Glycyl-glycin wurde in 10 ccm H_2O gelöst, 10 ccm des intensiv grünen, stark trypsinhaltigen Magensaftes zugesetzt und unter Toluol 4 Tage im Brutschrank belassen.

Die weitere Verarbeitung geschah wie unter Fäcesextract II angegeben.

Erhalten wurden 0,1 g Glykokollesterchlorhydrat. S. P. 142°.

Als Resultat ergab sich in einem Fall eine absolute Reactionslosigkeit. Es konnte keine Spur von Glykokoll isolirt werden; im andern Fall konnte eine kleine Menge Glykokoll gefunden werden und es scheint uns das ein Zeichen dafür zu sein, dass doch wohl neben dem Trypsin, das jedoch zweifellos überwiegt, eine Spur von Erepsin vorhanden sein kann. Daraus würden sich dann auch die Fälle erklären, wo, wie bereits bemerkt, die Seidenpeptonprobe und die Caseinprobe positive Resultate giebt, während die Fibrin- und die Mett'sche Probe negativ sich verhalten.

Untersuchungen mit der Serumplatte haben wir beim Oelfrühstück nicht angestellt. Dieselben wären entschieden bei weiteren Versuchen zur Vervollständigung heranzuziehen.

II. Untersuchungen mit den Fäces.

Die Methodik, nach der die Fäces auf ihren Gehalt an Trypsin untersucht wurden, sind die Serumplatte nach Müller und Jochmann und das Caseinverfahren nach Fuld und Gross. Die Serumplatte wurde von Kaufmann, Schlecht und Müller benutzt. Sie haben die Fäces mit etwas verdünnter Sodalösung angerührt und kleine Mengen des so erhaltenen Breies auf die Serumplatte gebracht. Dieselbe blieb dann bei 56° im Brutschrank, eine Temperatur, welche die Entwicklung der Bakterien nicht zulässt, wohl aber die Fermentwirkung. Wo nach Verlauf von 24 Stunden eine Delle gebildet war, da hatte eine Verdauung stattgefunden, was als positiver Trypsinnachweis aufgefasst wird.

Bei der Gross'schen Methode wird der Stuhl mit 3 Theilen 1 prom. Sodalösung verdünnt und zu 10 Theilen $^1/_2$ prom. Caseinlösung 10 ccm des alkalischen Stuhlfiltrates hinzugesetzt. Das Gemisch bleibt im Brut-



schrank bei 37° und wird von Zeit zu Zeit in einzelnen Proben mit 1proc. Essigsäure auf das Vorhandensein von Caseosen geprüft. Die Gross-sche Methode wurde dann auch zur quantitativen Bestimmung des Trypsins angewandt, indem man wie beim Magensaft zu gleichen Mengen Caseinlösung abgestufte Quantitäten des auf Trypsin zu prüfenden Stuhlfiltrates zusetzt. Diese Methode wurde von Gross, Kozlowski, Goldschmidt, Müller, Schlecht, Klieneberger, Brugsch und Döblin angewandt und alle rühmen die Sicherheit des Verfahrens, wobei jedoch namentlich der Letztere einschränkend erwähnte, dass die Entscheidung der noch ungelösten Frage einer etwaigen Anwesenheit von Erepsin von Wichtigkeit für die Brauchbarkeit der Methode zum Trypsinnachweis sei.

Bei unseren Versuchen haben wir die Fäces zumeist in einem Verhältniss von 1 zu 2 bis 1 zu 4 mit Wasser angerührt, hernach durch gehärtetes Filtrirpapier auf der Nutsche mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe abfiltrirt und den so erhaltenen Extract durch ein Reichel-Filter passiren lassen. Die auf diese Weise erhaltene bakterienfreie Fäceslösung stellt eine zumeist der Farbe der Fäces entsprechend gefärbte klare Flüssigkeit dar, welche zumeist neutral oder schwach alkalisch, in seltenen Fällen schwach sauer reagirt. Mit ihr stellten wir Versuche an, wobei wir, wenn nöthig, mit einer concentrirten Natriumbicarbonatlösung leicht alkalisch machten. Bei der Seidenpeptonprobe wird wiederum wie beim Magensaft $^1/_2$ g in 1 ccm Flüssigkeit gelöst; in Folge des zumeist leicht sauren Charakters der Seidenpeptonlösung muss nun sofort der entsprechende Alkali-Zusatz geschehen. Die Serumplatte haben wir zum Theil mit dieser Lösung, zum Theil auch mit den Fäces nach der Schlecht'schen Angabe direct versetzt. Beide Arten führen zum Ziel; doch ist die directe Verwendung des Fäcesbreies vorzuziehen, weil das Filtrat auf der Platte häufig rasch verdunstet und es dadurch zu keinen genügenden Wirkungen des Fermentes kommt.

In den vergleichenden Untersuchungen zeigt es sich nun, dass vor Allem die Fibrinflocke und das mit Eiereiweiss gefüllte Mett'sche Röhrchen in zahlreichen Versuchen vollständig unangegriffen blieb, obwohl die Seidenpeptonprobe und die Caseinprobe absolut und sehr stark positiv war. Die Differenz trat so intensiv zu Tage, dass wir sofort mit der Anwesenheit eines weiteren Fermentes, des **Erepsins**, rechneten. In einigen Fällen war das Fibrin etwas angedaut. Die Serumplatte war in den wenigen Versuchen, die wir machten, mehr oder weniger deutlich positiv. (Tabelle II.)

Um zu entscheiden, ob das Erepsin thatsächlich vorhanden ist, verwandten wir wiederum Peptide und zwar Leucyl-glycin und Glycyl-glycin. Der Fäces-Extract war derselbe wie bei den anderen Versuchen und auf seinen Fermentgehalt geprüft. Es wurden nur stark wirksame Lösungen verwandt.

Fäcesextract I.

1,5 g Leucyl-glycin wurden in 40 ccm Wasser gelöst und 10 ccm Fäcesextract zugesetzt. Unter Toluolzusatz blieb das Gemisch 3 Tage im Brutschrank.



Tabelle II.

Nummer	Name	Diagnose	Seiden-pepton	Fibrin	Mett Eiweiss	Serum-platte	Casein	
1	H.	Normal	+	+	—		+	
2	St.	do.	+	+	—		+	
3	W.	do.	+	(+)	—		(+)	
4	S.	do.	+	—	—		+	
5	H.	do.	+	—	—		+	
6	B.	Tabes	+	—	—		·	
7	H.	Chron. Nephritis	+	—	—		(+)	
8	D.	Nephritis haemorrh.	—	—	—		—	
9	"	—	+	—	—		+	
10	E.	Pyelonephrose	+	+	—		+	
11	W.	Leukämie	(+)	—	—	++		
12	Sch.	Tuberc. periton.	+	—	—	+	(+)	
13	K.	Carcin. ventric.	++	—	—	+	(+)	
14	"	—	+	—	—		+	
15	D.	Diabetes mellitus	—	—	—			
16	R.	Cholelith. Icterus	++	—	—	(+)		Sehr heller Stuhl.
17	"	—	+++	(+)	—			do.
18	M.	Cholelith. Icterus	+	+	—		(+)	Acholisch } † Abscess im Choledoch. kleine Pankreasnekrose.
19	L.	do.	+++	—	—			Leicht acholisch.
20	"	—	+++	(+)	—			do.
21	S.	Ca. hepatis, Icterus	+			(+)		Acholisch.
22	H.	Icterus	+	—			+	Acholisch.

Nun wurde im Vacuum bei ca. 40° eingedampft, der Rückstand mit Alkohol übergossen, durch Einleiten von HCl verestert und wieder im Vacuum eingedampft. Die Veresterung und das Eindampfen wurden wiederholt.

Der Rückstand wurde in genau 250 ccm Alkohol gelöst und, nachdem in einem kleinen Theil eine Chlorbestimmung durchgeführt war, die berechnete Menge Natriumaethylatlösung zugefügt. Die so in Freiheit gesetzten Ester wurden im Vacuum destillirt.

1. Fraction bis 50° bei 14 mm Druck. Das unter starker Kühlung aufgefangene Destillat wurde verestert und eingedampft; der Rückstand wurde in ganz wenig Alkohol gelöst und mit HCl gesättigt. Beim Abkühlen schied sich Glykokollesterchlorhydrat ab.

2. Fraction bis 100° bei 14 mm Druck. Das Destillat wurde durch Kochen mit Wasser verseift und eingedampft. Der Rückstand wurde mit ganz wenig Wasser aufgenommen und das Gelöste vom Ungelösten abgetrennt.

Das Ungelöste wurde in genügend Wasser gelöst und die Lösung mit Kupferoxydhydrat gekocht; die vom überschüssigen Kupferoxydhydrat getrennte hellblaue Flüssigkeit wird eingeengt, wobei sich eine kleine Menge sehr schwerlöslichen Kupfersalzes (Leucinkupfer) abschied.

Das Gelöste wurde im Vacuum eingedampft, mit Alkohol übergossen, mit HCl verestert und im Vacuum eingedampft. Dabei schied sich nochmals Glykokollesterchlorhydrat ab.

Die vereinigten Mengen des Glykokollesterchlorhydrates wurden noch-

mals in wenig Alkohol gelöst, mit etwas Thierkohle in der Wärme behandelt und das Filtrat mit HCl gesättigt.

Erhaltene Menge Glykokollesterchlorhydrat 0,13 g. S.P. 143°.

Fäcesextract II.

1 g Leucylglycin wurden in 30 ccm Wasser gelöst und 10 ccm Fäcesextract zugesetzt. Unter Toluolzusatz blieb das Gemisch 4 Tage im Brutschrank.

Das Reactionsgemisch wurde auf wenige Kubikcentimeter eingeengt und vom Ungelösten filtrirt. Die abfiltrirte Lösung wurde im Vacuum eingedampft, verestert und beides wiederholt, aus der nunmehr auf wenige Kubikcentimeter eingeengten Lösung krystallisirte reichlich Glykokollesterchlorhydrat aus. Dasselbe wurde wie in Versuch I gereinigt.

Menge 0,16 g. S.P. 142°.

0,1244 g Substanz geben 0,1567 g CO_2 und 0,0806 g H_2O.

Berechnet für $C_4H_{10}NO_2Cl$	Gefunden
34,41 pCt. C und 7,17 pCt. H	34,35 pCt. C und 7,20 pCt. H.

1 g Glycyl-glycin wurde in 20 ccm H_2O gelöst und 10 ccm Fäcesextract zugesetzt. Unter Toluol blieb das Gemisch 4 Tage im Brutschrank.

Nun wurde im Vacuum bei ca. 40° eingedampft, verestert, eingedampft und nochmals verestert. Der Rückstand wurde nun mit genau 200 ccm Alkohol aufgenommen, in einer abgemessenen Portion der Chlorgehalt bestimmt und die berechnete Menge einer 3 proc. Natriumaethylatlösung zugegeben. Die so in Freiheit gesetzten Ester wurden bei 50° destillirt. Das unter starker Kühlung aufgefangene Destillat wurde verestert und eingedampft. Der Rückstand, in wenig Alkohol aufgenommen, wurde filtrirt und mit HCl gesättigt. Daraus krystallisirte Glykokollesterchlorhydrat in reinem Zustand aus.

Menge 0,8 g. SP. 144°.

0,1910 g Substanz geben 0,2400 g CO_2 und 0,1251 g H_2O.

Berechnet für $C_4H_{10}NO_2Cl$	Gefunden
34,41 pCt. C und 7,17 pCt. H	34,27 pCt. C und 7,28 pCt. H.

Fäcesextract III.

1 g Leucyl-glycin wurden in 30 ccm H_2O gelöst, mit 10 ccm Fäcesextract versetzt und unter Toluolzusatz 4 Tage im Brutschrank gelassen. Weitere Bearbeitung wie unter II.

Erhalten 0,11 g Glykokollesterchlorhydrat. S.P. 142°.

1 g Glycyl-glycin wurden in 20 ccm Wasser gelöst, 10 ccm Fäcesextract zugefügt und unter Toluolzusatz 4 Tage im Brutschrank gelassen. Weitere Verarbeitung wie unter II.

Erhalten 0,4 g Glykokollesterchlorhydrat. S.P. 143°.

Die Versuche ergaben ganz einwandsfrei, dass die Fäces **Erepsin** enthalten, und wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir im Hinblick auf die Unwirksamkeit des Fäcesextractes Fibrin und Eiereiweiss gegenüber und auf die anderseits ausserordentlich kräftige Wirkung dem Seidenpepton und dem Casein gegenüber annehmen, dass der grösste



Theil des in den normalen Fäces enthaltenen Fermentes Erepsin ist und sich daneben nur Spuren von Trypsin befinden.

Wir haben, da manche Autoren empfehlen. ein Abführmittel zu verabreichen, auch einige Stühle nach Purgendarreichung untersucht und dabei zeigt sich in einem Falle, wo die Fäces dünnflüssig und sehr hell waren, ein ausgesprochener Trypsingehalt, der genügte, um Fibrin stark und Eiereiweiss schwach anzudauen.

Tabelle III.

Stühle durch Purgen erzielt:

Nummer	Name	Diagnose	Beschaffenheit	Reaction	Seidenpepton	Fibrin	Mett	Serumplatte	Casein	Bemerkungen
1	Gs.	Cholelithiasis, Pankreascarc.	dünnflüssig	alkal.	+	—	—		(+)	† Carcinom im Pankreaskopf
2	"	do.	"	"	—	—	—			
3	E.	Cholelithiasis	breiig	"	+	—	(+)		(+)	
4	R.	do.	dünnflüssig	neutral	+++	++	(+)	+	+++	
5	E.	do.	dickbreiig	"	+	—	—			
6	K.	traumatische Pankreascyste?	"	"	+	—	—			
7	St.	Diabetes mellitus	"	"	++	—	—		+++	
8	Sch.	Gastroptose, Hysterie	dünnflüssig	alkal.	+	+	—			
9	"	do.	dickbreiig	"	+	—	—			

III. Untersuchungen mit Meconium.

Meconiumextract, der analog dem Fäcesextract hergestellt war, verhielt sich bei den verschiedenen Proben genau so wie dieser, sodass wir auch hier mit der Anwesenheit von Erepsin rechnen müssen. Die Tabelle IV zeigt die Verhältnisse klar.

Tabelle IV.

Nummer	Reaction	Seidenpepton	Fibrin	Mett	Serumplatte	Casein	Bemerkungen
1	Alkalisch	+++	—	—			Seidenpepton nach 12 Std. +, Mett-Fibrin nach 2 Tagen —.
2	"	++	—	—			Seidenpepton nach 12 Std. +, Mett-Fibrin nach 2 Tagen —, Leucylgl. +.
3	"						Leucylgl. +.
4	"	++	—	—	+		Seidenpepton nach 12 Std. +, Fibrin-Mett nach 4 Tagen —.
5	"	+++	—	—			Seidenpepton nach 12 Std.
6	"	+++	—	—	+		Seidenpepton nach 12 Std. +, Fibrin nach 3 Tagen —.
7	"				++		

Zur endgültigen Entscheidung stellten wir einige Versuche mit Peptiden an, durch deren positiven Ausfall das Vorhandensein des Erepsins auch in dem Meconium endgültig bewiesen ist.

Meconiumextract.

1 g Leucyl-glycin wurden in 30 ccm Wasser gelöst, mit 10 ccm Meconiumextract versetzt und mit Toluol 4 Tage im Brutschrank belassen. Weitere Verarbeitung wie unter Fäcesextract II.

Erhalten 0,15 g Glykokollesterchlorhydrat: S.P. 142°.

1 g Glycyl-glycin wurden in 10 ccm Wasser gelöst, mit 10 ccm Meconiumextract versetzt und mit Toluol 4 Tage im Brutschrank belassen. Weitere Verarbeitung wie unter Fäcesextrakt II.

Erhalten 0,9 g Glykokollesterchlorhydrat; S.P. 143°.

0,1894 g Substanz geben 0,2369 g CO_2 und 0,1221 g H_2O.

Berechnet für $C_4H_{10}NO_2Cl$	Gefunden
34,41 pCt. C und 7,17 pCt. H.	34,11 pCt. C und 7,16 pCt. H

IV. Versuche an pankreaslosen Hunden.

Es galt nun, noch den definitiven Beweis für das Vorhandensein des Erepsins dadurch zu erbringen, dass im Thierexperiment die Herausnahme des Pankreas keine Aenderung des Fermentgehaltes hervorruft.

Wir haben daher zunächst einmal die Fäces normaler Hunde auf ihren Fermentgehalt untersucht und gefunden, dass bei ihnen immer das eine Mal negative und zweifelhafte Resultate, das andere Mal sehr stark positive Resultate erzielt wurden, welche Fibrin, Mett, Serumplatte, Seidenpepton glatt verdauten.

Von den operirten Hunden war Hund 1 und 3 totalexstirpirt und zwar auf einmal, beide bekamen sofort reichlich Zucker und starben nach 4—5 Tagen. Während in den ersten Stühlen namentlich bei Hund 1 alle Proben deutlich positiv waren, nahmen in den späteren der Operation folgenden die Fermentreactionen ein anderes Bild an. Fibrin und Mett blieben dauernd negativ, die Serumplatte, welche anfänglich stark positiv war, zeigte nur noch ganz geringe Dellen. Die Caseinverdauung (Hund 2) blieb jedoch dauernd positiv und die Seidenpeptonspaltung nahm an Intensität sogar sichtlich zu; die Röhrchen zeigten schon nach 24 Stunden im Brutofen einen so starken Ausfall an Tyrosinkrystallen, dass der ganze Inhalt zu einer festen Masse erstarrt war, eine Krystallmenge, wie wir sie sonst bei all unseren Stuhluntersuchungen weder beim Menschen noch beim Thier je sahen. Der Hund 3 wurde so operirt, dass der allergrösste Theil des Pankreas entfernt war und nur ein ganz kleiner Rest erhalten blieb. Der Hund erholte sich sehr schnell, bekam nur ganz vorübergehend ca. $^1/_2$ pCt. Zucker und wurde schon am 2. Tage nach der Operation zuckerfrei. Er frass nach ca. einer Woche wieder wie früher. Die Fäces zeigten das Bild einer gestörten Pankreassecretion. Sie waren fettreich und das mikroskopische Bild zeigte eine grosse Menge unverdauter Muskelfasern. Auch bei diesem Hund wiederholte sich dieselbe Erscheinung wie bei den anderen. Die Seidenpeptonprobe war ausserordentlich stark positiv, während Fibrin und Mett negativ waren und die Serumplatte an Intensität sehr stark abnahm. Der Befund war bei allen späteren Untersuchungen stets derselbe.



Tabelle V. I. Normale Hunde (spontane Stuhlentleerungen).

Nummer		Beschaffenheit	Reaction	Seiden-pepton	Fibrin	Mett Se-rum	Serum-platte	Bemerkungen
1	Pinscher, männlich	fest	leicht sauer alkal. gemacht	+++	+++ +++	++ ++	+++ +++	Hungerstuhl.
2	Pinscherkreuzung, männl.	fest	neutral alkal. gemacht	+++	+ +	— —		
3	Hühnerhund, weiblich	fest	neutral alkal. gemacht	—	(+) +	— —		
4	Hühnerhund, weiblich	fest	neutral	—	(+) —	—		Seidenpepton auch nach 5 Tagen nicht ausgefallen.

II. Hunde, denen das Pankreas exstirpirt wurde.

1. Foxterrier, weiblich, dem das Pankreas am 1. 3. total entfernt wurde. Der Hund hatte am 2. 3. 8 pCt. Saccharum, am 3. 3. 4,5 pCt., am 4. 3. 4,2 pCt. Exitus am 5. 3. (Schluckpneumonie).

Datum		Beschaffenheit	Reaction	Seiden-pepton	Fibrin	Mett Se-rum	Serumplatte	Bemerkungen
27. 2.	Stuhl vor der Operation	sehr hell, dickbreiig	schwach sauer alkal. gemacht	+++	— ++	— (+)		Sämmtliche Stühle erfolgten spontan.
1. 3.	do.	„	neutral alkal. gemacht	+++	— +	— (+)	++ ++	
3. 3.	Stuhl nach der Operation	breiig, sehr hell	neutral	++	—	—	+	Da nur sehr wenig Stuhl, sehr stark verdünnt.
4. 3.	do.	Diarrhoe	schwach alkalisch	++	—	—	+	
5. 3.	Darminhalt: oberes Drittel	dünnflüssig	schwach alkalisch	++	—	—	(+)	Mit der 10 fachen Menge Wassers verdünnt.
	mittleres „	dickbreiig	neutral	+++	—	—	(+)	
	unteres „	„	schwach alkalisch	++++	—	—	(·)	

2. Foxterrier, männlich, dem am 21. 3. das Pankreas total entfernt wurde. Hatte am Tage nach der Operation 4 pCt. Saccharum. Exitus am 26. 3. (Peritonitis).

Datum		Beschaffenheit	Reaction	Seiden-pepton	Fibrin	Mett Se-rum	Serumplatte	Casein	Bemerkungen
21. 3.	Stuhl vor der Operation	normal	neutral alkal. gemacht	+++	(+) +	(+) +	(+) (+)		
25. 3.	Stuhl nach der	breiig	alkalisch	+++	—		+	+	
	Operation	stark gefärbt	„	+++	—	—		+	
26. 3.	do.	breiig, hell							
26. 3.	Inhalt des Duodenum	ganz wenig gefärbt	„	++	—			+	Mit der 3fachen Menge Wassers verdünnt.
	ob. Darmhälfte	gelbgrün	„	++	—	—		+	
	unt. „	„	„	++	—	+		+	

3. Pinscher, braun, männlich, dem am 11. 3. das Pankreas bis auf einen kleinen Rest exstirpirt worden war. Zucker trat nur am ersten Tage auf (12. 3. 0,4 pCt., 13. 3. Spuren). Der Hund wurde am 8. 7. getödtet. Der Rest der Pankreasdrüse, der stehen geblieben war, war stark geschrumpft. Eine Verbindung mit dem Darm war nicht vorhanden.

Datum		Beschaffenheit	Reaction	Seidenpepton	Fibrin	Mett (Hammel-Serum)	Serumplatte	Casein	Bemerkungen
11. 3.	Stuhl vor der Operation	breiig	schwach alkalisch	+++	+++	+++	+++		Stuhl durch Ricinusöl erzielt.
14. 3.	Stuhl nach d. Operation	normal	do.	+++	—	—	+		
16. 3.	do.	do.	schwach sauer	+++	? (+)	? (+)	(+)		In den Stühlen nach der Operation zahlreiche Muskelfasern.
19. 3.	do.	do.	schwach sauer alkal. gemacht	++	— —	— —	+		
1. 4.	do.	dickbreiig	schwach sauer alkal. gemacht	++	— (+)	— —	(+) (+)		
3. 4.	do.	dünnflüssig	alkalisch	++	(+)	—	(+)		Durch Ricinusöl erzielt.
10. 4.	do.	dickbreiig	do.					++	Volhard: spontan.
11. 4.	do.	dünnflüssig	do.					++	Volhard {d. Ricinus erzielt.
12. 4.	do.	do.	do.	+++	—	—		++	Gross u. Fuld {Ricinus + 0,2 Calomel.
5. 7.	do.	geformt	do.	+++	—	—	(+)		
6. 7.	do.	breiig	do.	++	—	—			Durch Ricinusöl erzielt.
8. 7.	Inhalt d. Duodenum	dünnflüssig	neutral	++	—	—	—		
	Dünndarm	dünnbreiig	alkalisch	+	—	—	(+)		Ziemlich stark mit Wasser verdünnt.
	Rectum	dickbreiig	do.	++	—	—	(+)		

Wenn wir die Resultate unserer Untersuchungen übersehen, so ist als wichtigster Befund hervorzuheben, dass es uns gelang, mit absoluter Sicherheit die Anwesenheit von Erepsin in den Fäces festzustellen. Dabei kamen wir zu der Ansicht, dass unter gewöhnlichen Verhältnissen zwar kleine Mengen von Trypsin in den Faeces vorhanden sein können, dass aber das Erepsin an Menge weit überwiegt. Durch Verabreichung von Abführmitteln (Ricinus, Purgen) wird ein trypsinreicherer Stuhl erhalten, wie auch Schlecht und Müller und Andere angeben. Das bacterienfreie Meconium zeigt dieselben Fermentverhältnisse wie die Fäces.

Bei fehlender Pankreassecretion im Darm scheint eine vicariirende Hypersecretion von Erepsin in den Darm stattzufinden, wohl um den Ausfall des Trypsins nach Möglichkeit auszugleichen.



Was die Herkunft des Erepsins anbelangt, so ist es uns nicht zweifelhaft, dass mindestens die Hauptmenge aus den Darmsecreten stammt. Denn einmal findet man es in den oberen Darmabschnitten (Duodenum, Jejunum) in derselben Menge und Wirksamkeit wie im Cöcum, sodann enthält ja auch das Meconium sehr reichlich Erepsin. Damit dürfte erwiesen sein, dass das proteolytische Ferment der Darmbacterien (coli), wenn sie auch vielleicht einen kleinen Theil der Erepsinwirkung ausmachen, sicher im Ganzen wenig in Betracht kommen. Auch das proteolytische Leucocytenferment kann sicherlich die Erepsinwirkung vortäuschen; denn es würde im normalen Darm kaum in so grosser Menge vorhanden sein und dann ist auch seine chemische Wirkung dem Trypsin ähnlicher wie dem Erepsin.

Durch die Anwesenheit des Erepsins ist die Caseinmethode zum Nachweis von Trypsin in den Fäces zu verwerfen. Es ist vielleicht die Intensität der Caseinverdauung durch das Erepsin etwas weniger gross wie durch das Trypsin, es findet aber in beiden Fällen eine Verdauung statt.

Die Seidenpeptonmethode zeigt uns gleichfalls nur das Vorhandensein beider Fermente oder eines derselben an. Beide wirken auf das Pepton in gleicher Weise spaltend und darum ist eine einseitige Auslegung des Befundes unmöglich.

Die Serumplattenmethode oder, was viel einfacher ist, mit Hammelserum gefüllte Mett'sche Röhrchen scheinen relativ brauchbare Kriterien zu geben. Allerdings giebt die Serumplatte in manchen Fällen auch da kleine Dellen, wo nach unseren Vermuthungen Trypsin kaum vorhanden sein konnte, aber wie die Versuche mit den Hunden, denen das Pankreas herausgenommen war, zeigen, besteht doch ein charakteristischer Unterschied zwischen einem trypsinhaltigen und einem trypsinfreien Stuhl. Es erscheint uns sehr wohl möglich, dass auch das Erepsin in ganz geringem Grade das Serumeiweiss anzudauen vermag. Einige Versuche mit Darmsaft von Fistelhunden, den wir Herrn Prof. London (St. Petersburg) verdanken, gaben eine deutliche Delle auf der Serumplatte. Wir haben daher in unserer ersten Publication die Serumplatte als untauglich zum Trypsinnachweis bezeichnet und sie der Seitenpeptonmethode gleichgestellt. Durch die späteren Versuche haben wir uns aber überzeugt, dass diese Methode mit einiger Vorsicht wohl zu verwenden ist, indem da, wo eine ausgesprochene tiefere Delle vorhanden ist, sicher Trypsin im Stuhl sein muss.

Mett'sche Eiereiweissröhrchen und die Fibrinflocke werden sicher vom Erepsin nicht angegriffen. Es ist aber auffallend, dass in manchen Fällen die Serumplatte und das mit Serum gefüllte Röhrchen ein deutlich positives Resultat gab, wo Eiereiweiss und Fibrin unverdaut blieben, und dass manchmal endlich Fibrin verdaut wurde, obwohl Eiereiweiss unangegriffen blieb. Wir kommen hier auf eine schon mehrfach discutirte Frage, welche bekanntlich Bayliss und Starling[1]) zu der

1) Bayliss und Starling, The mechanism of pancreatic secretion. Journ. of Physiol. Bd. 28.



Ansicht führten, dass ein besonderes Ferment in der Art, wie Erepsin, im Pankreas vorhanden sei, welches nur auf Peptone, Casein und Fibrin, nicht aber auf das Eiweiss wirke. Glässner und Stauber[1]) kommen in neueren Untersuchungen gleichfalls zu der Ansicht, dass das Trypsin und die Pankreasdrüse ausser der Trypsin- auch eine Erepsincomponente hat. Der Pancreasdrüse steht sicher als intracelluläres Ferment eine Erepsincomponente zu; darüber belehrten ja bereits die Peptidspaltungsversuche (Fischer und Abderhalden), wonach das aus der Pancreasdrüse dargestellte Pancreatin Rhenania Peptide spaltet, die nur Erepsin, nicht aber Trypsin (Pawlow'scher Fistelsaft) zerlegt. Daraus geht auch hervor, dass das Trypsin eine Erepsincomponente nicht haben kann und dafür sprechen auch unsere Versuche. Die scharfe und exacte Differentialuntersuchung durch Peptidspaltung darf bei solchen Untersuchungen nicht mehr umgangen werden. Sawitsch[2]) schiebt die Differenzen auf die Concentration des Saftes. Er nahm Magensaft und verdünnte ihn stark mit Säure so lange, bis seine Wirkung auf Eiweissstäbchen bei 24stündigem Stehen im Wärmeschrank verschwand. Eine solche Pepsinlösung verdaute Fibrin. Sawitsch meint, dass im Pankreassaft die gleichen Umstände sich abspielen; es entwickelt sich ein unbedeutender Theil des Fermentes, welcher für die Wirkung auf Eiweiss nicht genügt, aber zum Verdauen von Fibrin und anderen leicht löslichen Stoffen befähigt ist. Die Zerstörung des entwickelten Fermentes ist die Ursache der andauernden geringen Temperaturconcentration. Unsere Versuche sprechen für die Ansicht von Sawitsch, dass nämlich die Concentration von Einfluss auf die Verdauungsart ist, und dass es gewissermassen eine Stufenleiter von Eiweissstoffen giebt, die sich durch ihre Angreifbarkeit von verdünnten Fermentlösungen unterscheiden. Dieselbe würde lauten: Eiereiweiss, Fibrin, Serum, Casein. Während die ersteren zwei aber für das Erepsin absolut unangreifbar sind, was wahrscheinlich in vielleicht etwas beschränkterem Maasse auch für das Serum gilt, kann das Casein vom Erepsin verdaut werden.

Nur bei entsprechender differentialdiagnostischer Anwendung der verschiedenen Nethoden können die Fäces zum Trypsinnachweis benutzt werden.

Beim Oelfrühstück verhalten sich die Dinge gerade umgekehrt. Hier spielt das Trypsin die Hauptrolle, während das Erepsin, wenn es überhaupt vorhanden ist, nur in ganz kleinen Mengen anwesend sein kann. Aber auch beim Oelfrühstück zeigt sich zumeist eine Differenz in der Einwirkung auf die verschiedenen Eiweissstoffe. Es ist zweckmässig, auch bei Untersuchung des Oelfrühstückes, mehrere Methoden zu combiniren und sich nicht auf eine derselben stricte zu verlassen. Immerhin scheint uns das Oelfrühstück die sicherste Methode, wenn sie eventuell bei negativen Befunden einigemal wiederholt wird.

1) K. Glässner und A. Stauber, Beziehungen zwischen Trypsin und Erepsin. Biochemische Zeitschr. 25. S. 204. 1910.

2) W. W. Sawitsch, Beiträge zur Physiologie der Pankreassecretion. Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. IV. 1. 1909.



XIII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Charité.

Zur Pathologie der Lipoide.

Von

Georg Peritz.

Die physiologische Bedeutung der Lipoide, der Edelfette, wie sie Kraus nennt, beruht auf dem colloidalen Charakter dieser Substanzen, auf der Fähigkeit, sich mit den verschiedensten Stoffen zu lösen und wahrscheinlich auch auf der Eigenschaft der Lipoide, keine festen wohlcharakterisirten chemischen Verbindungen einzugehen.

Die Lipoide stellen ein grosses Conglomerat verschiedenartiger Körper dar, von denen als gut bekannt nur das Cholesterin und das Lecithin zu gelten haben. Es giebt aber eine ganze Reihe von Körpern, die man heute schon isolirt hat, die dem Lecithin nahe stehen, aber doch von ihm in der Constitution verschieden sind. Dahin gehört das von Thudichum[1]) entdeckte Kephalin, dass von Erlandsen[2]) dargestellte Cuorin, das er aus dem Herzmuskel isolirt hat, das sich aber auch im Eigelb findet, das Carnaubon, das nach Dumham und Jacobson[3]) ein glycerinfreies Phosphatid darstellt, das lecithinähnlich constituirt ist und Galactose als Kern hat. Schliesslich wird neuerdings von einem Schüler von Fraenkel[4]) behauptet, dass sich im Gehirn kein Lecithin finde, sondern eine dem Lecithin ähnliche Substanz, das Sahidin. Alle diese Substanzen hat man nach dem Vorgang von Thudichum als Phosphatide bezeichnet. Sie unterscheiden sich nicht nur durch ihre chemische Constitution, sondern auch durch ihr Verhalten Lösungsmitteln gegenüber, eine Thatsache, die in praktischer Hinsicht von Bedeutung ist. Auch im Körper scheinen alle diese Substanzen eng miteinander gemischt zu sein, sich gegenseitig in ihrem Löslichkeitsverhältniss zu beeinflussen. Am besten weiss man das vom Lecithin und Cholesterin. Das Lecithin ist in Aceton unlöslich, wird aber, wie Erlandsen nachgewiesen hat, in geringen Mengen im Aceton löslich, sobald Cholesterin vorhanden ist. Wahrscheinlich wird es sich mit den anderen Substanzen, deren Trennung so schwer gelingt, ähnlich verhalten.

1) Die chemische Constitution des Gehirns. Tübingen 1902.
2) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 51. S. 71.
3) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 64. S. 302.
4) Bioch. Zeitschr. Bd. 24. S. 268.



Es scheint aber, dass die Lipoide nicht nur untereinander in enger Beziehung stehen, sondern dass sie auch in gleicher Weise mit dem Eiweiss in Verbindung treten können. Sicher giebt es ein Lecithinalbuminat, ohne dass auch hier wieder mit dem Namen ausgedrückt wird, dass es sich um eine echte chemische Verbindung handelt, und nicht etwa vielleicht um eine physikalische Adsorption, bei der beide Stoffe sich gegenseitig in ihrer Löslichkeit beeinflussen.

Vielleicht ist aber die wichtigste Eigenschaft der Lipoide die, unter dem Einfluss der Salze die colloidalen Eigenschaften zu ändern. Vor allem haben Porges und Neubauer[1]) gezeigt, dass das Lecithin, unter dessen Namen man wahrscheinlich eine grössere Summe von Phosphatiden hier zu verstehen hat, durch die verschiedensten Salze ausgeflockt werden kann. Diese Ausflockung ist aber an bestimmte Concentrationen der Salze gebunden, und hier zeigt sich die Eigenart der Lipoide besonders scharf. Eine Aenderung der Concentration der Salze vermag auch die Ausflockung wieder aufzuheben. Die Zustandsänderungen der Lipoide sind reversibel, und zwar tritt die Reversibilität schon auf bei Concentrationen von Salzlösungen, wie sie sich im Organismus finden. Eine solche Ausflockung wird natürlich da von Bedeutung sein, wo sie auf halbstarren Systemen vor sich geht, wie an der Zelle. Dort wird die Ausflockung dieser Substanzen zur Bildung von Membranen führen, die bei der eben geschilderten Eigenart der Lipoide je nach der Aenderung der Concentration der sie umgebenden Medien leicht ihren Charakter ändern können. So wird es verständlich, dass man in den Lipoiden den Träger der semipermeablen Membranen sieht. Bilden auf der einen Seite die Salzlösungen den Factor, welcher die Membranen für die Zellen als Abschluss gegen die Aussenwelt werthvoll macht, so stellt dagegen die leichte Löslichkeit der Lipoide in den verschiedensten Substanzen die Möglichkeit dar, das nöthige für die Zelle lebenswichtige Material in sie hineingelangen zu lassen. Diese Möglichkeit des Hineindringens von Substanzen in die Zelle ist nicht nur für die Eiweissstoffe vorhanden, sondern scheint auch für die Salze zu bestehen. Thudichum hat zuerst nachgewiesen, dass man in den Lipoiden anorganische Salze, wie Calcium und Phosphorverbindungen finden könne, und auch Fraenkel bestätigt neuerdings diese Angabe. Ich habe in meiner Arbeit über die Biochemie des Nervensystems[2]) betont, wie wichtig diese Thatsache ist, wie sie möglicherweise den Schlüssel für das Verständniss der Entstehung der elektrischen Vorgänge in der Zelle bietet.

Aus diesem kurzen Abriss mag man erkennen, wie bedeutungsvoll die Rolle der Lipoide als Träger der semipermeablen Membranen ist.

Höber hat nun vor allen Dingen gezeigt, wie der Actions- und Ruhestrom an den semipermeablen Membranen entsteht. Dann sind aber ferner eine ganze Reihe Theorien entwickelt worden, welche die semipermeable Membran als den Sitz der Nervenerregung ansieht. Ich nenne hier nur die Namen von Oker-Blom, Bernstein, Lehmann, Nernst

1) Bioch. Zeitschr. Bd. VII.

2) Handbuch der Bioch. von Oppenheimer. II. 2.



und **Mac Donald**. Die wichtigste Theorie erscheint mir die von **Nernst**[1]). Er hat versucht, wenigstens für die sogenannten Momentanreize eine exacte mathematisch-physikalische Theorie der Reizerscheinungen zu entwickeln. „Nach unseren gegenwärtigen elektro-chemischen Anschauungen kann der galvanische Strom im organisirten Gewebe, also einem Leiter rein elektrolytischer Natur, keine anderen Wirkungen, als Ionenverschiebungen, d. h. Concentrationsänderungen, verursachen; wir schliessen also, dass letztere die Ursache des physiologischen Effectes sein müssen. Bei Wechselströmen treten Concentrationsänderungen in mit der Richtung des Stromes wechselndem Sinne auf. Wenn diese einen bestimmten Betrag annehmen, wird die physiologische Wirkung merklich werden, d. h. die Reizschwelle ist erreicht.

Es ist bekannt, dass im organisirten Gewebe die Zusammensetzung der wässrigen Lösung, die den elektrolytischen Leiter bildet, nicht überall die gleiche ist, und insbesondere ist sie innerhalb und ausserhalb der Zellen verschieden. Halbdurchlässige Membranen verhindern den Ausgleich durch Diffusion; nur an diesen Membranen können Concentrationsänderungen durch den Strom erzeugt werden, während bekanntlich im Innern einer Lösung von überall gleicher Zusammensetzung der Strom eine solche Wirkung nicht hervorbringen kann, weil in jedem Volumenelement, in jedem Augenblick eben so viel Ionen hinein wie hinaus wandern. An den halbdurchlässigen Membranen hingegen müssen Concentrationsänderungen auftreten, weil der Strom daselbst Salz hintransportirt, dessen weiteren Transport die Membran verhindert. Salze, welche die Membran zu passiren im Stande sind, übernehmen die Stromleitung durch die Membran. Hier ist also offenbar der Sitz der elektrischen Leitung zu suchen."

Nernst hat nun gezeigt, dass die Theorie nur auf Momentanreize, d. h. auf hinreichend rasch wechselnde Ströme, oder Stromstösse von hinreichend kurzer Dauer zu beschränken ist. Nun habe ich in meiner Arbeit über die Biochemie des Nervensystems zu zeigen versucht, dass auch an den Ganglienzellen ein schneller Wechsel der Potentialdifferenzen entstehen kann, und auf diese Weise auch in der Ganglienzelle selbst Nervenenergie. Ich schrieb dort: „Wie alle Zellen muss auch die Ganglienzelle in ein Concentrationsgefälle eingeschaltet sein. Ebenso wie **Höber** meint auch **Peritz**, dass, solange die Zelle noch thätig ist, es nicht zu einem völligen Concentrationsausgleich kommt, dass dagegen Gleichgewicht der Vertheilung und der osmotischen Drucke Tod bedeutet. Eine andauernd gleichmässige Potentialdifferenz müsste aber zu einem constanten Strom führen, für den die Theorie **Nernst's** nicht zutrifft. Es wäre nun möglich, dass in den Ganglienzellen andauernd Stromstösse erzeugt würden, wenn die Concentrationsunterschiede zwischen der Aussen- und Innenseite der Ganglienzellen nicht andauernd die gleichen wären, wenn etwa periodisch durch irgendwelche Vorgänge in der Zelle gewisse Aenderungen auftreten würden. **Bredig** in Gemeinschaft mit **E. Wilke** zeigt nun jüngst, dass es eine periodisch pulsirende Katalyse des Wasser-

1) Pflüg. Archiv. 120. S. 275.



stoffsuperoxyds durch Quecksilberoberfläche giebt; durch geringe Zusätze von Alkali oder Säure vermag man den Puls zu reguliren und in seiner Form zu ändern. Wenn nun ähnliche Wechsel von Säure und Alkali in der Ganglienzelle stattfänden, so könnte hieraus statt eines gleichmässigen elektrischen Vorgangs ein unterbrochener entstehen. Aus den Untersuchungen über Wiederbelebung am Gehirn wissen wir, dass durch Blutabschluss das Gehirn sofort seine Thätigkeit einstellt. Wir wissen ferner, dass beim Absterben eine saure Reaction auftritt. Man wird vielleicht annehmen können, dass im lebenden Gehirn eine Säure, etwa Milchsäure, gebildet wird, die im Augenblick weiter oxydirt wird, um als Kohlensäure, die lipoidlösend ist, die Zelle zu verlassen. Im steten Wechsel zwischen Bildung von Säure und Rückkehr zum alkalischen Zustand könnte vielleicht eine Ursache liegen, um die dauernden gleichmässigen Potentialunterschiede in der Ganglienzelle zu periodisch wechselnden zu machen. Derartige Vorgänge könnten sich natürlich in jeder Zelle abspielen, wie denn auch Höber darauf aufmerksam macht, dass die Narkose sich nicht nur auf die Ganglienzelle, sondern auf jede Zelle bezieht. Der Unterschied zwischen einer Ganglienzelle und einer gewöhnlichen Zelle scheint mir nur darin zu liegen, dass die in der Ganglienzelle eventuell entstehenden Nervenreize durch die Axencylinder abgeführt werden können, während für die anderen derartige Ableitungswege nicht existiren".

Zu einer ganz ähnlichen Anschauung kommt Koch[1]) fast zu gleicher Zeit wie ich. Er zeigt, dass ein Antagonismus zwischen Calcium und Natrium in Hinsicht auf die Ausflockung des Lecithins besteht. Diese Ausflockungsgrenze durch Calcium wird noch erniedrigt, wenn Kohlensäure oder Schwefelsäure in geringen Mengen vorhanden ist. Bei Gegenwart von Ammoniak dagegen wird die Ausflockung durch Calcium verhindert. Dieses antagonistische Verhalten von Kohlensäure und Schwefelsäure auf der einen Seite und Ammoniak auf der anderen Seite wird von Koch ebenfalls für die Erklärung der chemischen Thätigkeit der Zelle herangezogen. Vor allen Dingen ist bei den Versuchen von Koch die Feststellung der Thatsache wichtig, dass die Mengen von Calciumchlorid, die eine Veränderung der Lecithinmembran bedingen können, ungefähr dem Calciumgehalt der Gewebe, welcher 0,04 g beträgt, entsprechen.

Der Hinweis auf die Rolle, den die Lipoide in der Zellchemie spielen, und vor Allem im Centralnervensystem als Ursprungsstätte für die Entstehung der Nervenenergie mag zeigen, wie wichtig es ist, den Wegen nachzugehen, auf denen bei pathologischen Processen die Lipoide angegriffen werden.

Auf Grund des chemischen Charakters der Lipoide wird man annehmen können, dass gerade die Lipoide einen erheblichen Antheil an den pathologischen Processen nehmen werden. Ihre grosse Reactionsfähigkeit mit Salzen, ebenso wie mit Eiweissstoffen, ihre ausserordentliche Neigung, diese Substanzen festzuhalten, zu adsorbiren und unter dem Einfluss dieser Substanzen ihren colloidalen Charakter zu verändern, spricht dafür. Auf

1) Zeitschr. f. phys. Chemie. B. 63.



der andern Seite muss man sich aber vor Augen halten, dass diese Eigenschaften für den chemischen Nachweis der Lipoide speciell der Phosphatide grosse Schwierigkeiten enthalten. Darum ist es bis jetzt noch immer nicht gelungen, eine einwandsfreie Methode zur Bestimmung des Lecithins oder vielmehr der Phosphatide zu finden. Es gelingt nicht, irgend eine Verbindung mit dem Lecithin herzustellen, welche feste Werthe ergiebt. Man ist daher immer darauf angewiesen, die Phosphatide aus dem Organgemisch oder aus dem Serum zu extrahiren. Die verschiedenen Phosphatide, die, wie ich oben zeigte, im Körper vorhanden sind, sind aber nicht alle in denselben Lösungsmitteln löslich. Im Gegentheil, giebt es Phosphatide, welche unlöslich im Aether sind, dem Mittel, das bis vor Kurzem als Hauptlösungsflüssigkeit für das Lecithin galt. Das Kuorin, das im Herzmuskel, ebenso wie im Eigelb vorkommt, ist nur in Alkohol löslich. Wir wissen ferner, dass die narkotische Wirkung des Chloroforms auf seiner Fähigkeit beruht, Lecithin zu lösen. Man wird daher auch annehmen müssen, dass im Organismus Lipoide vorhanden sind, welche wesentlich stärker durch Chloroform, als durch die anderen Lösungsmittel extrahirt werden. Ein Hinweis dafür, dass diese Ansicht von mir richtig ist, bietet die Beschreibung der chemischen Eigenschaften des Carnaubons. Diese Substanz ist leicht löslich in einem Gemisch von Chloroform und Methylalkohol. Eine weitere Schwierigkeit bei der Bestimmung der Phosphatide bietet die Fähigkeit der Lipoide, Salze zu adsorbiren. Vor allen Dingen wird sich diese Schwierigkeit dann kundthun, wenn wir Lipoide aus Zellmaterial isoliren. Dagegen wird die Gefahr, dass anorganische Phosphate etwa mit extrahirt werden, gering sein, wenn wir das Lecithin aus Lösungen wie etwa aus dem Serum zu gewinnen suchen. Immerhin kann es sich nur bei all diesen Bestimmungen um Salze handeln, welche chemisch-physikalisch im Lecithin gebunden sind, nicht aber, um Salze, welche in keinem Verhältniss zu dem Lecithinmolecül stehen. Denn den Uebergang dieser Substanzen kann man vermeiden dadurch, dass man die Extracte in wasserfreiem Aether aufnimmt, in den bekanntlich vor Allem die Phosphate nicht übergehen. Mir scheint daher die Methode von Glikin, die ich stets anwandte, die beste zu sein. Sie bringt die Lipoide mit den verschiedensten Extractionsflüssigkeiten in Verbindung und ermöglicht so eine ausgiebige Lösung der Phosphatide. Indem ich dann nachher die vereinigten Extracte trockne und sie mit wasserfreiem Aether wieder aufnehme, suche ich mich davor zu schützen, dass anorganische Phosphorsäure, die nichts mit dem Molekül des Lecithins zu thun hat, mit in Lösung geht und mit bestimmt wird. Hier soll noch einmal betont werden, dass natürlich nur die ätherlöslichen, organischen, Phosphor enthaltenden Substanzen bestimmt werden, die aber ja wohl nur aus Lipoiden bestehen. Bei meinem Vorgehen verfahre ich so, dass ich das Serum mit Seesand gemischt bei 38° auf dem Sandbade trockne. Wenn man beim Trocknen häufig das Gemisch von Seesand und Serum umrührt, vermeidet man, dass er zu einer festen, harten Masse zusammenbackt; nach dem Trocknen muss das Ganze fein verrieben werden, und dann wird es von mir im Soxhlet extrahirt und zwar je 24 Stunden in



Aether, in Alkohol und in Chloroform. Der nachher erhaltene Gesammt-Aetherextract wird als Rohfett bestimmt und darauf nach Neumann verbrannt. Auf diese Weise wird die Phosphorsäure durch Titration ermittelt. Dabei gehe ich so vor, dass ich die gesammte Menge des Schwefel-Salpetersäuregemisch auf einmal in kleinen Portionen auf die noch kalte Substanz giesse und sie in der Kälte 24 Stunden stehen lasse. Danach erst beginne ich zu erwärmen bei niederer Flamme. So vermeide ich es, dass die Substanz beim Verbrennen spritzt, und dadurch Verluste entstehen. Nur bei sehr fettreichen Substanzen, glaube ich, kann es vorkommen, dass ein starkes Spritzen eintritt, selbst bei grosser Aufmerksamkeit; im Allgemeinen lässt sich das Spritzen aber durch Achtgeben vermeiden.

Gewisslich darf man sich nicht verhehlen, dass diese Methode Fehlerquellen in sich birgt, die auf der Eigenart des Lecithins beruhen. Man wird sich vor groben Fehlern nur dann schützen können, wenn man viele Bestimmungen an dem gleichen Material vornimmt, und wenn diese Bestimmungen stets zu den gleichen Resultaten führen. Macht man dagegen nur zwei oder drei, so werden sich natürlich die Fehlerquellen bemerkbar machen, die in der Methode selbst stecken. Aus meinen früheren Veröffentlichungen über dieses Thema, ebenso wie aus dem Material, das ich nachher geben werde, wird man ersehen, wie zahlreich die von mir ausgeführten Untersuchungen sind.

Man hat sich noch bemüht, auf andere Weise das Lecithin zu bestimmen. Die Thatsache, dass das Cobragift mit dem Lecithin eine Verbindung eingeht, ein sogenanntes Lecithid bildet, hat Veranlassung gegeben, zu untersuchen, ob man nicht wenigstens im Serum durch Auswerthung mittelst Cobragift das Lecithin bestimmen könne. So hat Calmette[1]) verschiedene Sera untersucht, und zwar in der Weise, dass er zuerst festlegte, wieviel Cobragift nöthig war, um verschiedene bekannte Mengen Lecithins zu binden und so eine Activirung des Cobragiftes für die Hämolyse von rothen Blutkörperchen herbeizuführen, und nachdem er diese Werthe bestimmt hatte, versuchte er, in einem Serum umgekehrt mit der ihm bekannten Cobragiftlösung die unbekannten Mengen Lecithin zu bestimmen. Auch v. Bergmann und Reicher haben an der II. medicinischen Klinik etwa zu gleicher Zeit wie Calmette die gleiche Methode auszuarbeiten versucht Sie haben aber Abstand genommen von einer Veröffentlichung, da der Vergleich ihrer quantitativen Resultate mit den chemischen quantitativen Bestimmungen ergab, dass nur ein Viertel bis die Hälfte des Lecithins mittelst Cobragiftactivirung nachweisbar wurde. Aus den Resultaten, die Calmette veröffentlicht, kann man ebenfalls ersehen, dass nur ein Theil des Lecithins durch Cobragift gebunden wird. Da wir nun in den letzten Jahren erfahren haben, dass die Lecithine keine einheitliche Substanz sind, so könnte man vielleicht aus diesen Versuchen schliessen, dass das Cobragift nur ein ganz bestimmtes Phosphatid bindet und durch dieses ganz bestimmte Phosphatid activirt wird, während die anderen Phosphatide vom Cobragift

1) Compt. rend. de l'Acad. des sciences. 1908.



unberührt blieben. Vielleicht reagiren andere Toxine wieder auf andere Phosphatide. Die Zukunft wird erst hier Klarheit schaffen können. Vorläufig aber müssen wir uns damit genügen lassen, nur die Gesammtheit der Phosphatide zu bestimmen, und das gelingt nur mittelst einer ausgiebigen Extraction, bei der die verschiedensten Lösungsmittel angewandt werden.

Die Bedeutung, welche die Lipoide für die Pathologie besitzen, ist zuerst von Overton und Meyer bei der Narkose nachgewiesen worden. Sie zeigten den Parallelismus zwischen der Löslichkeit gewisser Narkotica in Oelen zu der Wirkung dieser Substanzen als Narkotica und wiesen darauf hin, dass Stoffe, welche narkotisch wirken, lipoidlöslich sein müssten, dass also die Lipoide in diesen Substanzen sich lösen lassen müssen, und dass sich eine Skala aufstellen lässt über die grössere oder geringere narkotische Wirkung verschiedener Substanzen, je nach ihrer Fähigkeit, sich zwischen Wasser und Oel zu theilen. Die Bindungsfähigkeit der Narkotica durch die Lipoide drückt sich auch darin aus, dass nach Narkosen die Narkotica am stärksten im Gehirn sich vorfinden. Dann aber konnte Reicher zeigen, dass die Narkotica auch das Lipoid aus den Organen ausschwemmen, und dass man in Folge dessen im Blut eine Lipoidämie nach der Narkose finde. Nerking[1]) hat dann jüngst nachgewiesen, dass durch intravenöse Injection von Lecithin die Folgen der Narkose aufgehoben werden. Auch das Lysol und das Parakresol haben lipoidlösliche Eigenschaften.

Klemperer und Umber, ebenso Marchetti und Frugoni zeigten, dass beim Diabetes eine Lipoidämie erheblichen Grades auftritt. Es scheint mir das Bestehen einer Lipoidämie beim Diabetes und bei den nachher noch genauer auszuführenden Vorgängen bei der Syphilis möglicherweise auch deshalb von Wichtigkeit, weil beim Diabetes tabesähnliche Zustände beobachtet werden.

Die Bindung des Lecithins durch das Cobragift habe ich eben auseinandergesetzt bei der Beschreibung der Methoden zur Lecithinbestimmung. Gerade dieses Toxolecithid des Cobragiftes gilt als Prototyp für die Lecithinverbindungen mit Toxinen. Man darf sich jedoch nun nicht verleiten lassen zu dem Glauben, dass nun alle Toxolipoide die gleichen Eigenschaften haben müssten wie das Toxolecithid des Cobragiftes, dass alle diese Verbindungen auch hämolytisch wirken müssen; denn es ist ja vorläufig durchaus noch nicht sicher, welche der verschiedenen Lecithine mit den verschiedenen Toxinen eine Bindung eingehen. Bei der Vielheit dieser Phosphatide ist es durchaus möglich, dass die verschiedenen Toxine ganz verschiedene Lipoide angreifen. Ich möchte es vermeiden, auf das Gebiet der Serologie überzugreifen und die Frage zu erörtern, inwiefern gerade diese Vielheit der Phosphatide herangezogen werden kann zur Erklärung der Probleme, die die Serologen beschäftigen.

In zweiter Linie sind es vor allen Dingen die Infecte, welche Toxine bilden, die Beziehungen zu den Lipoiden besitzen könnten. Petit macht darauf aufmerksam, dass die Toxine im Stande sind, grosse Mengen

1) Münchener med. Wochenschr. 1909.

Lecithin zu binden und zwar um so grössere Mengen, je grösser ihre neurotoxische Wirkung ist. Dass das Tetanusgift durch die Gehirnsubstanz gebunden wird, hat zuerst Wassermann nachgewiesen. Landsteiner[1]) hat nun jüngst gezeigt, dass das Protagon die Substanz ist, welche das Tetanusgift bindet. Aber nicht nur dem Tetanusgift, sondern auch dem Diphtherietoxin kommt eine lecithinbindende Eigenschaft zu. Am interessantesten ist aber die Beobachtung von Calmette, dass auch die Tuberculose eine innige Beziehung zum Lecithin hat. Er führte die Infectionsfähigkeit des Meerschweinchens mit Tuberculose darauf zurück, dass das Meerschweinchen im Serum wenig Lecithin besitzt. Dagegen hat das Pferd, der Hund und das Rind einen dauernden Lecithingehalt im Blute und in Folge dessen sollen diese Thiere auch schwerer mit Tuberculose zu inficiren sein. Ich möchte hier auch eine Beobachtung erwähnen, freilich mit aller Reserve, dass gerade Patienten, die einen Spitzenkatarrh haben, mir manchmal gebessert schienen nach Lecithininjectionen.

Kommen wir nun auf die Syphilis, so ist es wohl heute als sicher anzunehmen, dass bei der Lues das Lecithin in irgend einer Weise in Action tritt. Aus den Versuchen von Porges und Meyer ist mit Bestimmtheit hervorgegangen, dass das Lecithin in vitro zum Theil das syphilitische Antigen ersetzen kann, wenn es auch nicht stets die gleiche Wirkung hat, wie der syphilitische Leberextract. Dagegen vermag man mit dem Extract aus dem Ochsenherz in gleicher Weise Aehnliches zu erzielen, wie mit dem syphilitischen Leberextract. Nun enthält der alkoholische Extract des Herzmuskels das Cuorin, ein ganz bestimmtes Phosphatid. Ferner konnte ich zeigen, dass bei der Extraction des Serums mittelst Aether, Alkohol und Chloroform der grösste Theil des Lecithins im Alkohol sich befindet, und dass die Steigerung des Lecithinspiegels bei Luetischen, Tabischen und Paralytischen zum grösseren Theil auf diese Portion entfällt. Man wird also annehmen dürfen, dass bei der Verwendung des Lecithins als Ersatz des syphilitischen Antigens wesentlich die alkohollöslichen Phosphatide in Betracht kommen, und dass das Ausbleiben oder das Versagen der Wassermann'schen Reaction mittelst eines Lecithinpräparates darauf zurückzuführen ist, dass die käuflichen Lecithinpräparate Gemische der verschiedensten Phosphatide enthalten, in denen die auf Luesvirus reagirenden Lecithine einmal vorhanden sein, das andere Mal aber ebenso gut fehlen können. Auch physikalische Constanten können noch in Betracht kommen beim Ersatz des syphilitischen Antigens durch Lecithin.

Eine zweite Thatsache, welche unbedingt als gesichert erscheinen kann, und die für die Beziehungen von Lues und Lecithin spricht, ist die von mir gefundene, dass mittelst Lecithininjectionen die Wassermann'sche Reaction vorübergehend zum Schwinden gebracht werden kann. Porges, Onarelli und Apelt haben diese Thatsache bestätigt gefunden. Das Serum des Tabikers, bei dem ich zuerst diese Beobachtung machen konnte, wurde von mir nur nach den Lecithininjectionen chemisch unter-

1) Centralbl. f. Bakt. Bd. 42. 562.



sucht. Ich stellte damals fest, dass im Serum der Lecithingehalt 5,3 g pro Liter betrug. Ich konnte damals nicht direct nachweisen, dass der hohe Lecithingehalt eine Folge der Lecithininjectionen war. Mittlerweile habe ich in zwei Fällen wieder die Wassermann'sche Reaction mittelst Lecithin zum Schwinden bringen können. Bei diesen beiden Fällen wurde der Lecithingehalt vor und nach der Behandlung festgestellt. Es ergab sich eine deutliche Steigerung. In dem einen Fall stieg nach Lecithininjectionen der Lecithingehalt, der sich lange Zeit auf der gleichen Stufe gehalten hatte, von 1,3 auf 1,9 g pro Liter. In dem zweiten Fall wurde Lecithin innerlich dargereicht, und zwar 20 g in Wein gelöst pro Tag. Dort betrug die Vermehrung des Lecithins im Liter Serum fast 2 g, und die Reaction wurde negativ. Aus diesen Ergebnissen kann man wohl mit Sicherheit schliessen, dass das Lecithin direct, sowohl per os, wie intramusculär eingeführt, einen directen Einfluss ausübt auf die Substanzen, welche bei der Entstehung der Complementbindung Einfluss haben. Mit dem Verschwinden der Wassermann'schen Reaction geht eine Steigerung des Lecithingehaltes parallel. Dass diese Steigerung des Lecithingehaltes keine zufällige ist, geht aus den übrigen Fütterungsversuchen, die ich mit Lecithin in grossen Dosen vorgenommen habe, deutlich hervor. Es wird bei Tabikern, Luetikern, ebenso wie bei Normalen, das Lecithin resorbirt, und man kann im Serum eine erhebliche Zunahme des Lecithins constatiren.

Nun habe ich im Serum von Luetikern, Tabikern und Paralytikern eine Erhöhung des Lecithinspiegels gefunden. Desgleichen hat Bornstein und Kaufmann eine solche festgestellt. Die Zahl der von mir untersuchten Fälle von Lues, Tabes und Paralyse beträgt jetzt 81, ausserdem hat Bornstein über 6 Fälle berichtet und Kaufmann über einen. Es sind also 88 Fälle, die ich in Tabelle I zusammengestellt habe. In allen Fällen, die ich untersucht habe, ist entweder nüchtern das Blut entnommen worden, oder aber 6 Stunden, nachdem die Patienten ihr Frühstück, bestehend

Tabelle I.

Lecithingehalt im Serum nach künstlicher Steigerung des Lecithins.

	Lecithin in der Nahrung	Eingeführtes Lecithin	Lecithin im Serum pM.	Wassermann-Reaction
I. Lues			1,3	+
„ 15 Tage Injection		2,0	1,9	—
II. Lues Go.	7,5		2,2	+++
„ „ 5 Tage per os	7,5	20,0	4,1	—
III. Tabes Schm.	7,5	—	2,9	+++
„ „ 5 Tage per os	7,5	20,0	4,5	+++
IV. St. normal			2,7	—
„ 8 Tage per os		12,0	3,4	—
V. Eu., Neurasthenie	7,5		2,1	—
„ 4 Tage per os	7,5	18,75	3,9	—
VI. Kl., Tabes			1,4	—
„ nach Milchnahrung 1,5 Liter pro die	0,75		6,3	—



Tabelle II.

Lecithingehalt im Serum von Luetikern, Tabikern und Paralytikern.

No.	Name	Wasser-mann-Reaction	Lecithin in pM.	Krankheit
1.	Fr.	+++	0,0	Vorgeschrittene Paralyse mit Epilepsie.
2.	Math.	+++	Spuren	Paralyse.
3.	Kies.	+++	Spuren	Tabes.
4.	Pip.	+++	0,9	Lues.
5.	Gert.	+++	0,9	Luetische Hemiplegie.
6.	Lib.	+++	1,1	Lues.
7.	Hahn.	—	1,1	Tabes, Lues negatur, 5 mal Wassermann —.
8.	Riem.	+++	1,3	Lues.
9.	Dör.	+++	1,3	Tabes.
10.	Pl.	+	1,4	Paralyse.
11.	Och.	+	1,6	Tabes.
12.	Doeh.	+++	2,0	Tabes, Aneurysma.
13.	M.	—	2,0	Tabes.
14.	Harn.	+++	2,1	Lues.
15.	Z.	++	2,1	Lues.
16.	Wi.	+++	2,2	Lues.
17.	Kap.	+++	2,2	Lues.
18.	Gow.	+++	2,2	Lues.
19.	Bor.	+++	2,2	Luetische Hemiplegie.
20.	Met.	—	2,0	Tabes.
21.	Schn.	++	2,3	Tabes.
22.	N.	+++	2,5	Lues.
23.	Prs.	+++	2,5	Paralyse.
24.	Pohlm.	+++	2,5	Luetische Hemiplegie.
25.	Wa.	+	2,6	Tabes.
26.	Ehl.	+++	2,6	Beginnende Tabes.
27.	Hoe.	+++	2,6	Combinirte Hinterseitenstrang-Sklerose.
28.	W.	+++	2,6	Lues.
29.	Doeh.	+++	2,6	Tabes.
30.	Kelln.	+++	2,7	Lues.
31.	—	—	2,7	Paralyse nach Bornstein.
32.	—	—	2,7	Paralyse nach Bornstein.
33.	Kl. Vater	+++	2,7	Tabes.
34.	Kl. Sohn	+++	2,8	Lues congen.
35.	Blas.	—	2,8	Tabes.
36.	Gerb.	+++	2,8	Paralyse.
37.	Schk.	+++	2,8	Paralyse.
38.	Hartm.	+++	2,8	Paralyse.
39.	—	—	2,8	Paralyse nach Bornstein.
40.	—	—	2,8	Paralyse nach Bornstein.
41.	Boeh.	—	2,8	Lues cerebri.
42.	Bo.	++	2,9	Lues.
43.	H.	+++	2,9	Lues.
44.	N.	+	2,9	Lues, Primäraffect.
45.	Neum.	+++	2,9	Lues.
46.	Schm.	+++	2,9	Tabes.
47.	Schm.	+	2,9	Lues mit Epilepsie.
48.	Scharssch.	+++	2,9	Beginnende Paralyse.
49.	Hart.	+++	2,9	Paralyse.
50.	—	—	2,9	Paralyse nach Bornstein.
51.	Fr. Schlom.	+	2,9	Tabes.
52.	Frau.	+++	2,9	Paralyse.
53.	Fein.	+++	3,0	Lues.
54.	Frd.	++	3,0	Tabes.
55.	Lehb.	+++	3,1	Paralyse.

No.	Name	Wasser-mann-Reaction	Lecithin in pM.	Krankheit
56.	Men.	+++	3,1	Lues.
57.	Neub.	++	3,1	Lues.
58.	Zuel.	—	3,1	Lues spinalis.
59.	Stossb.	—	3,2	Tabes.
60.	Klg.	+++	3,2	Paralyse.
61.	—	—	3,3	Paralyse nach Kauffmann.
62.	Bütt.	+++	3,4	Paralyse.
63.	Fr.	—	3,4	Lues congenita.
64.	Fried.	—	3,4	Combinirte Hinterssitenstrang-Sklerose.
65.	Mor.	—	3,5	Tabes.
66.	Reis.	+++	3,5	Paralyse.
67.	—	—	3,5	Paralyse nach Bornstein.
68.	Schl.	++	3,5	Luetische Hemiplegie.
69.	Schw.	+++	3,7	Lues.
70.	Z.	+++	3,9	Lues.
71.	Rg.	+++	4,1	Tabes.
72.	Fw.	±	4,0	Lues.
73.	Pl.	++	4,4	Tabes.
74.	Moe.	+++	4,6	Lues.
75.	Bart.	±	4,7	Paralyse, Beginn einer Remission.
76.	Fr.	+++	4,7	Tabes.
77.	Brtg.	—	4,7	Beginnende Paralyse.
78.	L.	—	4,8	Tabes.
79.	Baeck.	+++	4,8	Paralyse.
80.	Gb.	+++	4,8	Paralyse.
81.	Gr.	—	5,3	Tabes.
82.	Laut.	+++	5,4	Taboparalyse.
83.	Lüd.	++	5,6	Paralyse.
84.	Lee.	—	5,7	Ausgesprochene Paralyse, Lues unbekannt.
85.	Becht.	+++	6,1	Lues.
86.	H.	—	6,2	Beginnende Paralyse.
87.	Klib.	—	6,3	Tabes.
88.	Mert.	+++	6,4	Tabes.

Tabelle III.

Mehrfach auf Lecithingehalt untersuchte Fälle.

No.		Name	Wasser-mann-Reaction	Lecithin in pM.	Krankheit
1.	I	Fr.	+++	1,9	Tabes.
	II		+++	4,7	
2.	I	Lk.	—	1,0	Tabes.
	II		—	4,8	
3.	I	Bart.	+	4,7	Paralyse.
	II		—	3,2	
4.	I	Klibsch.	—	1,4	Tabes.
	II		—	6,3	
5.	I	Pl.	+	1,5	Paralyse, seit 18 Jahren Remission.
	II		±	1,4	
6.	I	Laut.	+++	5,4	Taboparalyse.
	II		+++	1,3	
7.	I	Mor.	—	3,5	Tabes.
	II		+	3,5	

aus schwarzem Kaffee und zwei trockenen Schrippen, genossen hatten. Beim normalen Menschen beträgt der Lecithingehalt des Serums im Liter im Durchschnitt 2,2 g. Die normale Breite der Schwankung des Lecithingehaltes ist zwischen 1,6 und 2,5 anzunehmen. Unter den 88 Fällen weisen nur 14 Fälle, das sind 15,9 pCt., einen solchen auf. 10 Fällle haben einen Lecithingehalt, der unter der Norm liegt, bis 1,3 g, also 11,4 pCt. Die Mehrzahl der Fälle, 64, also 72,7 pCt., haben einen gesteigerten Lecithingealt. Betrachtet man die Vermehrung des Lecithingehaltes von 2,6 - 2,9 nur als eine mittlere, so haben eine starke Steigerung des Lecithinspiegels über 3,0 g 36 Fälle, das sind 40,9 pCt. Der Lecithingehalt des Serums ist also bei diesen Kranken in 84,1 pCt. aller Fälle gegen die Norm verändert, in der überwiegenden Mehrzahl ist er gesteigert, bei einer kleinen Zahl vermindert. Dieses wird verständlich auf Grund meiner Annahme, dass bei der Lues, Tabes und Paralyse eine Verarmung des Organismus an Lecithin stattfindet. Als den Ausdruck einer solchen Verarmung oder wenigstens schon eines vorübergehenden Mangels kann man diese Verminderung ansehen. Die letzte Annahme wird bestätigt, wenn man die Kranken mehrfach untersucht. Im Gegensatz zu normalen Menschen, bei denen der Lecithinspiegel ziemlich constant ist, schwankt er nicht selten, wie Tab. II zeigt, bei unseren Kranken. Ich habe die Erhöhung des Lecithinspiegels in Verbindung gebracht mit dem Ausfall der Wassermann'schen Reaction, und habe in einem Theil der Fälle, die eine negative Reaction aufwiesen, eine erhebliche Zunahme des Lecithingehaltes aufgedeckt. Besonders bei den Tabikern, welche sicher Lues gehabt hatten, bei denen aber die Complementablenkung negativ ausfiel, war es von Interesse, dass die Menge des Lecithins im Serum vermehrt war. Bei allen diesen Fällen war die Tabes im Fortschreiten begriffen. Es fragte sich nun, welcher Grund ist vorhanden bei einer Tabes, dass soviel Lecithin im Serum kreist? Im Allgemeinen ist beim normalen Menschen der Lecithingehalt im Serum ein constanter, er beträgt etwa 2—2,4 g pro Liter. Nur dann, wenn Substanzen kreisen, welche eine Lösungstendenz oder Adsorptionsfähigkeit für Lecithin besitzen, steigt der Lecithingehalt im Serum. Vor allem geschieht das nach der Narkose, ebenso bei der Acetonurie der Diabetiker. Der Schluss ist daher doch sehr berechtigt, dass auch im Serum der Tabiker Substanzen vorhanden sind, welche das Lecithin an sich reissen, und die Erhöhung des Lecithinspiegels hervorrufen. Da wir nun ferner gesehen haben, dass in vitro das Lecithin die Eigenschaft besitzt, das syphilitische Antigen zu ersetzen, da ferner durch Eingabe von Lecithin die Wassermann'sche Reaction vorübergehend zum Schwinden kommt unter Ansteigen des Lecithingehaltes im Serum, so scheint es mir auch ferner berechtigt, anzunehmen, dass die Substanzen, welche im Serum die Anhäufung des Lecithins bedingen, mit den Substanzen in Beziehung zu setzen sind, welche bei der Entstehung der Complementablenkung in Betracht kommen. Dabei darf man aber nicht einen Gegensatz construiren zwischen den Fällen, welche bei positiver Wasser-



mann'scher Reaction einen hohen Lecithingehalt aufweisen, und solchen mit negativer Wassermann'scher Reaction. Mit der Vorstellung, dass die die Complementbindung bedingenden Substanzen Lecithin binden, ist ja nicht die Vorstellung verbunden, dass nun schon allein das Vorhandensein von Lecithin in jedem Fall die Wassermann'sche Reaction unterdrückt. Es gelten hier vielmehr auch, wie überall, quantitative Verhältnisse. Es handelt sich um Reactionen, die in gewissem Maasse doch auch chemisch ablaufen. Mit solchen Vorstellungen operirt ja nicht nur der Chemiker, sondern auch die Serologen ziehen sie in Betracht. Man braucht nur die vielen Arbeiten, die über die Bindungsverhältnisse von Cobragift und Lecithin gemacht worden sind, durchzulesen, um zu erkennen, wie gerade quantitative Vorgänge bei dieser Bindung eine Rolle spielen. Auch der stärkere oder schwächere Ausfall der Wassermannschen Reaction wird ja stets in Verbindung gebracht mit der Vorstellung, dass hier Quantitätsbegriffe eine Bedeutung haben. Hat doch sogar Zeissler[1]) durch Austitriren der im Meerschweinchen enthaltenen Complementmengen versucht, direct zu bestimmen, wie gross die Menge der im Serum vorhandenen Hemmungskörper, welche die Wassermann'sche Reaction bedingen, ist. Und Nonne und Holzmann[2]) stellen fest, dass in 50 pCt. der positiv reagirenden Tabesfälle im Serum nur soviel Hemmungskörper vorhanden sind, um mit der austitrirten Extract-Test-Dosis eine eben lösende Complementeinheit zu binden. „Sie stehen hart an der Grenze der noch als positiv zu bezeichnenden Sera". Aus all diesem ergiebt sich, dass auch quantitative Verhältnisse maassgebend sein müssen bei der Bindung, welche zwischen Lecithin und den Substanzen stattfindet, welche die Wassermann'sche Reaction bedingen. Und dann darf man sich nicht wundern, dass unter Umständen bei stark positiver Wassermann'scher Reaction ein hoher Lecithingehalt im Serum vorhanden ist. Es ist nur aus dieser Thatsache ein Schluss zu ziehen, nämlich der, dass im Serum grosse Mengen der Hemmungskörper kreisen, ohne dass genügend Lecithin vorhanden ist, um mit ihnen eine Bindung einzugehen. Wenn ich aber die Betrachtung der Fälle in den Vordergrund stellte, welche einen negativen Ausfall der Wassermann'schen Reaction ergaben, so geschah dies, weil man an ihnen am wahrscheinlichsten die Bindung von Lecithin mit Luesreaginen vermuthen konnte.

Ueber den Mechanismus der sich hier abspielenden Reactionen lässt sich zur Zeit noch nichts aussagen. Die Hauptfrage, die praktisch in Betracht kommt, ist vielmehr die: Giebt es Fälle mit negativer Wassermann'scher Reaction, bei denen trotzdem noch Luesvirus kreist? Sachs und Altmann[3]) haben gezeigt, dass die negative Reaction häufig in eine positive verwandelt werden kann, wenn man zum Serum einen geringen Zusatz von Säure giebt. Ebenso hat Wechselmann[4]) festgestellt, dass negative Fälle in positive umzuändern sind, wenn man diese Sera

1) Berliner klin. Wochenschr. 1909. No. 44.
2) Monatsschr. f. Psych. und Neur. 1910. S. 128.
3) Berliner klin. Wochenschr. 1908. No. 14.
4) Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1909.



mit Caolin oder Bariumsulphat ausfällt. Wie Citron ganz richtig bemerkt, enthalten diese Sera noch Luesreagine. Es ist also erwiesen, dass die Wassermann'sche Reaction fehlen kann, trotz kreisendem Luesvirus. Es ist ferner auch sicher, dass derartige Fälle einen hohen Lecithingehalt haben. In jedem Fall spielt das Lecithin eine Rolle beim Zustandekommen der Wassermann'schen Reaction, und es geht im Körper ebenfalls eine Bindung zwischen Ablenkungskörper und Lecithin vor sich. Wo diese Bindung vor sich geht, ist vorläufig nicht festgestellt. Ich habe in meiner vorigen Arbeit darauf hingewiesen, dass vielleicht die Leber und die Gallenblase das vermittelnde Organ darstellen, über welches die Ausscheidung der Lecithide vom Blut in den Darm erfolgt. Auch Citron meint, dass die Bildung der Toxolipoide auch in der Leber stattfinde. Würde man nur die Leber als eine Bindungsstelle für die Toxolipoide ansehen, so würde man wohl zu der Anschauung kommen müssen, die ich zuerst vertrat, dass das Lecithin, das aus der Nahrung stammt, zu dieser Aufgabe bestimmt ist, denn die Menge des Nahrungslecithins, welche pro Tag zwischen 4 und 8 g schwankt, muss auf seiner Passage vom Darm zu den Organen zuerst die Leber passiren; da wäre es dann ganz verständlich, wenn hier das Nahrungslecithin abgefangen würde. Dass dem Nahrungslecithin ein Theil der Aufgabe der Bindung der hemmenden Körper zufällt, habe ich bei den Fütterungsversuchen gezeigt. Umgekehrt aber kann ihm allein nicht diese Aufgabe zufallen, denn in einem Fall, in dem ich eine lecithinarme Nahrung einem Tabiker gab, stieg während der lecithinarmen Nahrung der Lecithingehalt ganz erheblich, der Patient erhielt pro Tag 1½ Liter Milch, in welcher 0,75 g Lecithin enthalten war. (Tab. I, No. 6.)

Nun findet sich ein negativer Ausfall der Wassermann'schen Reaction auch nach specifischer Behandlung. Es erschien mir nöthig, festzustellen, wie weit bei dem Zustandekommen dieses Resultates das Lecithin in Betracht kommt. Es ist die Feststellung besonders wichtig in Hinsicht auf die Fälle, welche schon nach kurzer Zeit wieder eine Rückkehr von der negativen zur positiven Reaction zeigen. Ausserdem aber auch ist es von Bedeutung für die Fälle von Tabes, bei denen die Reaction nach specifischer Cur negativ wird, und bei denen trotzdem, wie es ja schon von den verschiedensten Seiten constatirt worden ist, der Verlauf der Tabes nicht aufgehalten wird. Handelt es sich bei diesen beiden Gruppen nicht auch nur um eine vorgetäuschte Reaction, etwa in dem Sinne, dass durch eine Hg-Kur die Menge des Luesvirus verringert wurde, und nun das dem Körper zu Gebote stehende Lecithin ausreicht, um das noch vorhandene Luesvirus abzusättigen. Meine Untersuchungen ergeben nun eine Thatsache mit Sicherheit, dass in einem grossen Theil der Fälle der abnehmenden Wassermann'schen Reaction eine relative, in manchen Fällen eine absolute Steigerung des Lecithingehaltes parallel geht bei antisyphilitischen Kuren. In 3 Fällen beobachtet man diesen Parallelismus nicht. Aber 2 Fälle davon konnten erst 4 Wochen naeh Beendigung der Schmiercur untersucht werden.

Eine luetische Hemiplegie zeigt vor der Schmierkur einen Lecithingehalt von 1,8, nach 20 Spritzen Sublimat ist die Wassermann'sche



Tabelle IV.

Lues und Tabesfälle vor und nach Hg-Curen.

	Wassermann-Reaction	Lecithin im Serum pM.
1. Schorschm., beginnende Paralyse		
I. Vor der Sublimatcur	+++	2,9
II. Nach 30 Spritzen . .	—	9,7
III. 14 Tage danach . .	+++	1,3
IV. 4 Monate danach . .	+++	1,3
2. Pohlm., luetische Hemiplegie		
I. Vor der Hg-Cur . .	+++	2,5
II. Nach 30 Spritzen $HgCl_2$	—	4,4
III. 4 Wochen später . .	—	2,9
IV. 1 Jahr später . . .	—	2,4
3. Fehl., beginnende Tabes		
I. Vor der Schmiercur .	+++	2,6
II. Nach der Schmiercur	+	12.6
III. Nach Atoxyl 5,0 . .	—	1,7
IV. 4 Wochen später . .	—	1,4
V. 4 Monate später . .	+	1,3
VI. Nach Lecithin 30,0 g	—	1,9
4. Höh., combinirte Hinterseitenstrangssklerose		
I. Vor der Schmiercur .	+++	2,6
II. Nach der Schmiercur	+	4,2
III. 4 Wochen später . .	—	2,5
5. Kies. Tabes		
I. Vor der Spritzcur . .	+++	Spur.
II. Nach 15 Inject. $HgCl_2$	++	1,9
III. 14 Tage später . .	+++	1,4
6. Fraen., Paralyse		
I. Vor der Schmiercur .	+++	0.0
II. Nach 60,0 Hg . . .	+	2.2
III. Nach 150,0 Hg. . .	+	2,2
7. Gärt., luet. Hemiplegie		
I. Vor der Schmiercur .	+++	0,9
II. Nach der Schmiercur	+	1,8
8. Doeb., Tabes und Aneurysma		
I. Vor der Schmiercur .	+++	2,04
II. Nach der Schmiercur	—	0.9
III. 8 Tage später . . .	—	0,2
9. Bor., luetische Hemiplegie		
I. Vor der Schmiercur .	+++	2,2
II. 4 Wochen nach der Schmiercur	—	0.9
10. Schlaf, luetische Hemiplegie		
I. Vor der Schmiercur .	+++	3,5
II. 4 Wochen nach der Schmiercur	—	2,0
11. Lern., Tumor cerebri		
I. Vor der Schmiercur .	—	1,6
II. Nach der Schmiercur	—	1,9

Reaction, die vorher positiv war, negativ geworden, der Lecithingehalt ist auf 5,02 gestigen. Vier Wochen später findet sich ebenfalls wieder eine negative Reaction und ein Lecithingehalt von 2,8. Bei einem Paralytiker ist anfangs die Reaction positiv und der Lecithingehalt 2,8, nach 30 Spritzen wird die Wassermann'sche Reaction negativ und der Lecithingehalt steigt auf 9,7. Kurze Zeit darauf ist aber die Reaction schon wieder positiv und der Lecithingehalt gesunken auf 1,3 um auch nach 3 Monaten ebenso hoch zu sein bei ebenfalls positiver Reaction. In einem Fall von Lues war anfangs bei positiver starker Wassermann-scher Reaction der Lecithingehalt 2,6, also etwas gesteigert. Nach der Schmierkur betrug der Lecithingehalt 12,50 pM Lecithin bei schwacher Wassermann'scher Reaction. Nachdem dann 5 g Atoxyl injicirt waren, wurde die Reaction negativ und der Lecithingehalt sank auf 1,73. Auch später noch sank er weiter bei negativer Reaction auf 1,39 und wurde dann plötzlich nach vier Monaten positiv bei dem gleichen Lecithingehalt. Nach Injection von Lecithin steigerte sich wieder der Lecithingehalt auf 1,9, um nun eine negative Wassermann'sche Reaction zu ergeben. Auch bei den übrigen Fällen, die in der Tabelle angegeben sind, findet man fast



stets nach einer Injectionskur oder Schmierkur eine Steigerung des Lecithingehaltes bei Negativwerden der Wassermann'schen Reaction oder bei einer Abschwächung dieser Reaction. So z. B. in einem Fall von combinirter Hinterseitenstrangs-Sklerose, bei der die Reaction + wurde, und der Lecithingehalt von 2,6 auf 4,15 stieg. In anderen Fällen ist die Wassermann'sche Reaction nur schwächer gegen vorher geworden. Es giebt aber auch Fälle, bei denen die Wassermann'sche Reaction direct negativ wird und nicht erst sich eine Steigerung des Lecithins bemerkbar macht, da gleich eine Rückkehr zum normalen oder zum subnornalen eintritt, so z. B. in einem Fall von 3,5 vor der Schmierkur zu 1,95 nach der Schmierkur bei Negativwerden der Reaction. Man ersieht also aus diesen Zahlen einen engen Zusammenhang zwischen Lecithingehalt und Wassermann'scher Reaction. Die Abnahme der Wassermann'schen Reaction bis zum Negativwerden geht einher in vielen Fällen mit einer Steigerung des Lecithingehaltes. Man könnte nun auf die Idee kommen, dass bei den Luetikern, bei denen eine Schmierkur stattgefunden hat, die Lecithinsteigerung durch die Zuführung vermehrter Fettsäuren herbeigeführt wurde. Dagegen sprechen aber diejenigen Befunde, welche man bei Luetikern erheben kann, die mit Sublimatinjectionen behandelt worden sind. Bei Kranken, die nicht an Lues litten, hat die Schmierkur keine Steigerung des Lecithinspiegels im Serum zur Folge, so Fall S. Tumor cerebri. Es muss also ein Zusammenhang bestehen zwischen der Lecithinsteigerung und der Quecksilberbehandlung. Diese Annahme entspricht auch den Befunden, welche Bauer und Lehndorff[1]) mittelst der Calmette'schen Methode bei Luetikern, die mehrfach mit Schmierkuren behandelt worden waren, erheben konnte. Er fand, dass bei diesen der Lecithingehalt erhöht sei. Ebenso konnte Calmette feststellen, dass Luetiker einen vermehrten Lecithingehalt im Serum haben.

Der weitere Verlauf solcher Fälle kann ein verschiedener sein. Ich habe solche Fälle, bei denen ganz allmählich bei negativer Reaction der Lecithingehalt normal wird. So der Fall P. mit luetischer Hemiplegie, der nach Verlauf eines Jahres bei negativer Reaction, einen Gehalt von 2,4 g Lecithin aufweist. Und der Fall H. von combinirter Hinterseitenstrangsklerose, der 4 Wochen nach beendeter Schmierkur bei negativer Reaction einen normalen Lecithingehalt hatte, nachdem er unmittelbar nach der Schmierkur eine + Reaction bei hohem Lecithingehalt aufwies. Schliesslich der Fall Sch. mit luetischer Hemiplegie, bei dem 4 Wochen nach der Schmierkur bei negativer Reaction der Lecithingehalt 1,9 betrug, bei dem aus äusseren Gründen die Untersuchung unmittelbar nach Beendigung der Schmierkur ausgeblieben war. Wenn man meiner Vorstellung Raum giebt, so würden diese Fälle mit negativer Reaction und normalem Lecithingehalt als Fälle anzusehen sein, bei denen zur Zeit keine Luestoxine mehr kreisen.

Eine zweite Gruppe stellen die Fälle dar, bei denen der Lecithingehalt wieder abnimmt, unter die Norm sinkt, und die Reaction entweder gleich positiv wird oder sich eine Zeit lang negativ hält, um dann

1) Wiener med. Wochenschr. 1909. S. 1615.



positiv zu werden, etwa wie die Fälle F., beginnende Tabes, und Sch., beginnende Paralyse. Zu dieser Gruppe gehört wohl auch der Fall D. mit Tabes und Aneurysma, bei dem unmittelbar und 8 Tage nach der Schmierkur bei negativer Reaction der Lecithingehalt sehr niedrig war. Leider ging dieser Patient sehr bald aus der Charité, und ich habe ihn dann aus den Augen verloren. Man kann sich vielleicht den Vorgang so vorstellen, dass an irgend einer Stelle noch Luesreagin vorhanden ist, das von dem vorhandenen Lecithin gebunden wird, und das garnicht erst ins Blut gelangt, auch nicht in gebundenem Zustand. Als ein solches Organ wäre vielleicht die Leber anzusehen. Aber im Blut selbst kreisen in Folge der Hg-Kur kein Reagin, aber auch kein freies Lecithin, weil es in der Leber noch zur Absättigung der dort vorhandenen Luesreagine verwandt wird. Umgekehrt könnte man sich vorstellen, dass das Ansteigen des Lecithingehaltes im Serum nach einer antisyphilitischen Kur daher rührt, dass die Spirochäten als die directen und indirecten Producenten der Luesreagine in der Leber vernichtet seien, an anderen Stellen aber noch Reagine producirt würden, so dass jetzt überschüssiges Lecithin vorhanden wäre, um im Serum diese Luesreagine abzusättigen. Diese Regellosigkeit ist ja in der Natur der Sache begründet, denn wir wissen auf Grund unserer praktischen Erfahrung, dass die antisyphilitische Kur nicht an allen Theilen gleichmässig angreift, und dass es sehr wohl möglich ist, dass gewisse Organe durch die Behandlung vom Luesvirus befreit werden, andere dagegen nicht.

Ich möchte dann noch auf einige Thatsachen hinweisen, die für eine Bindung der Luesreagine durch Lecithin sprechen. Calmette stellte fest, dass Tuberkelbacillen oder Tuberculin Lecithin bindet, so dass in Folge dessen das Cobragift nicht durch das Lecithin activirt wird, um eine Hämolyse von Hammelblutkörperchen herbeizuführen. Dagegen verliert das Serum Tuberculöser, welches sehr viel Lecithin enthält, mit Tuberkelbacillen oder Tuberculin die Fähigkeit, Cobragift zu activiren. Nur das Serum von Syphilitikern, welches ebenfalls nach seiner Methode bestimmt, viel Lecithin enthielt, wurde nicht durch Tuberkelbacillen gebunden, verlor aber nicht die Eigenschaft, das Cobragift zu activiren. Es geht also daraus hervor, dass das Lecithin im Serum von Syphilitikern in irgend einer Weise gebunden ist.

Ferner möchte ich noch den Befund von Wechselmann anführen, welcher zeigte, dass man mittelst Bariumsulfat oder Kaolin das Serum von Luetikern, welche eine negative Wassermann'sche Reaction geben, zur positiven umwandeln kann. Er meint, dass es sich in diesem Fall um eine Complementverstopfung handele. Ich bin aber der Ansicht, dass hier wieder eine Lecithinreaction in Betracht zu ziehen ist. Ich komme zu diesem Schluss, weil Porges und Neubauer zeigen konnten, dass Bariumchlorid ausserordentlich stark fällend auf das Lecithin wirkt. Ebenso hat das Calciumchlorid, welches ja auch ein Erdalkalimetall ist, die gleiche, wenn auch etwas abgeschwächte Eigenschaft. Aber nicht nur die Erdalkalimetalle haben diese Fähigkeit, Lecithin auszuflocken, sondern auch die Schwefelsäure als solche. So ist es denn verständlich, dass Bariumsulfat auf Lecithin sehr stark fällend wirkt, und darum



könnte man annehmen, dass nun die Wassermann'sche Reaction wieder zum Vorschein kommt, nachdem das überschüssige Lecithin entfernt worden ist.

Es bestehen also eine ganze Anzahl von Thatsachen, welche eine enge Verwandtschaft zwischen den Substanzen, die die Wassermann'sche Reaction bedingen, und dem Lecithin beweisen. Einmal ist es das Verschwinden der Wassermann'schen Reaction nach Lecithineingabe oder -Injection bei steigendem Lecithingehalt im Serum. Dann findet man eine Anzahl von alten Luetikern und Tabikern, welche einen hohen Lecithingehalt haben bei negativer Reaction. Drittens besteht bei Hg-Kuren ein Verhältniss zwischen Abnahme der Wassermann'schen Reaction und Steigen des Lecithingehaltes oder umgekehrt. Ferner konnten Bauer und Lehndorff, Calmette, Reicher einen hohen Lecithingehalt bei Luetikern feststellen. Schliesslich hat Calmette eine Bindung des Lecithins im Syphilitikerblut aufgedeckt und Wechselmann die Möglichkeit, aus nicht reagirendem Luetikerblut eine positive Wassermann'sche Reaction hervorzubringen durch Maassnahmen, welche wenigstens in vitro das Lecithin fällen. Es scheint mir daher nicht zu kühn, wenn man annimmt, dass eine Bindung derjenigen Körper, welche die Wassermann'sche Reaction bedingen, mit dem Lecithin stattfindet, in Analogie zu den Toxinen, welche bei anderen Infectionskrankheiten ebenfalls Lecithin binden. Man muss also annehmen, dass entweder eine chemische Verbindung oder chemisch-physikalische Vorgänge maassgebend sind, welche zwischen dem Lecithin und denjenigen Substanzen, die bei Luetikern im Blute kreisen, eine Bindung herbeiführen. Geschieht das aber in diesem Sinne, so müssen quantitative Verhältnisse dabei maassgebend sein. Es muss bei vermehrtem Lecithingehalt und nicht zu grossen Mengen von ablenkenden Körpern, welche im Serum kreisen, eine Absättigung zwischen diesen beiden im Sinne einer chemischen oder chemisch-physikalischen Bindung stattfinden. Kreisen mehr ablenkende Substanzen, als Lecithin zur Verfügung steht, so wird die Wassermann'sche Reaction positiv sein. Ist dagegen der Lecithingehalt im Serum grösser als die Menge der ablenkenden Substanzen, welche im Blute kreisen, so wird die Wassermann'sche Reaction negativ werden.

Wir wussten ja stets, dass die negative Wassermann'sche Reaction nicht gegen das Vorhandensein von Lues spricht. Dagegen ergeben die angeführten Thatsachen noch ein anderes Bild. Die negative Wassermann'sche Reaction nach einer Behandlung besagt nichts darüber, dass nun thatsächlich die Lues im Moment zur Ausheilung gebracht worden ist. Im Gegentheil können noch sehr grosse Quantitäten von ablenkenden Substanzen im Serum kreisen, die aber nicht zum Ausdruck in der Wassermann'schen Reaction kommen, weil sie durch den hohen Lecithingehalt im Serum verdeckt werden oder abgesättigt sind. So erklären sich dann auch diejenigen Fälle, bei denen man schon wenige Wochen nach einer Kur, und nachdem durch die Kur die Wassermann-sche Reaction negativ geworden war, bald wieder eine positive Wassermann'sche Reaction beobachtet.

Auch bei der Tabes und Paralyse findet man im Serum der Kranken



einen erheblich erhöhten Lecithinspiegel gegen die Norm. Der grösste Theil der in Tabelle I aufgeführten Paralytiker hat einen vermehrten Lecithingehalt, sowohl bei denjenigen Fällen, die ich in Dalldorf untersuchen konnte, wie bei den Fällen von Bornstein[1]), und auch in einem Fall Kauffmann's[2]). Dagegen findet man in vorgeschrittenen Fällen nicht selten eine erhebliche Verminderung des Lecithingehaltes bis auf Spuren. Doch wechselt dies Verhalten, so dass hin und wieder ein sehr niedriger Lecithingehalt festgestellt wird, um am anderen Tage einem erhöhten zu weichen. Interessant erscheinen mir die Fälle, welche negative oder unbestimmte Reactionen aufweisen. Es sind dies drei Fälle, die ich finden konnte. In zwei Fällen handelt es sich um eine Remission. Der Fall 10 betrifft einen Patienten, der an Paralyse leidet und seit 18 Jahren sich in Remission befindet. Bei ihm ist die Reaction ± und der Lecithingehalt ein niedriger. Bei dem zweiten (75) setzt die Remission gerade ein, als er von mir untersucht wurde. Der Lecithingehalt war hier noch sehr gross und ist auch bei der zweiten Untersuchung, da die Wassermann'sche Reaction negativ ist, noch über die Norm erheblich gesteigert. Man muss daraus schliessen, dass hier die ablenkenden Substanzen noch immer kreisen, nur dass noch genug Lecithin vorhanden ist, um sie abzusättigen. Der dritte Fall (84) betrifft einen ausgesprochenen Paralytiker, der eine negative Reaction hat, und bei dem sich die negative Reaction durch den hohen Lecithingehalt erklärt. Bei ihm ist in der Anamnese nichts von Lues zu eruiren. Allerdings besagt das nicht viel, da es sehr häufig, wie bekannt, vorkommt, dass die Verwandten nichts von einer Lues wissen und der Patient keine Auskunft mehr geben kann. Immerhin ist es wichtig, solche Fälle, die negative Reaction aufweisen, auf ihren Lecithingehalt zu untersuchen, um so festzustellen, dass auch bei diesen Fällen ein gesteigerter Lecithingehalt vorhanden ist, der auf ein Toxin hindeutet, welches im Serum kreist und welches aller Wahrscheinlichkeit nach ein Luestoxin sein wird.

Auf der anderen Seite habe ich, wie ich in meinen früheren Arbeiten auseinandergesetzt habe, feststellen können, dass in vielen Fällen im Kothe eine gesteigerte Lecithinausfuhr auftritt bei Tabikern und Paralytikern. Diese Lecithinausfuhr ist nicht constant, sie wechselt in verschiedenen Perioden. Sie kann eine Zeit lang sehr niedrig sein, um dann plötzlich wieder emporzuschnellen. Auch geht sie nicht parallel mit dem Lecithingehalt im Serum. So sieht man Fälle, bei denen der Lecithingehalt im Serum sehr hoch ist, während umgekehrt die Kothausscheidung wenig Lecithin enthält. Auch das umgekehrte Verhalten lässt sich constatiren. Hoppe hat diese Befunde bestätigt. Dagegen konnte Schweiger[3]) in einem Fall von maligner Syphilis diesen Befund nicht erheben. Es ist wohl möglich, dass gerade bei maligner Syphilis der Lecithingehalt ein sehr niedriger ist, doch ist es umgekehrt nicht von der Hand zu weisen, dass er gerade bei seiner dreitägigen Periode

1) Monatsschr. f. Neur. und Psych. Bd. 25.
2) Progressive Paralyse. 1908. Jena.
3) Wiener med. Wochenschr. 1909.



eine solche Zeit getroffen hat, in der die Ausscheidung des Lecithins im Kothe sehr gering war. Wenn man sich ein Bild machen will über den Weg, den das Lecithin aus dem Serum zum Koth macht, so wird man immer annehmen müssen, dass die Leber und die Gallenblase das Mittelorgan sind. Man wird dann vielleicht zu der Ansicht kommen, dass zeitweise Retentionen von Lecithin in der Gallenblase stattfinden. Auch das darf man nicht übersehen, dass vielleicht das Lecithin abgebaut wird, dafür sprechen Untersuchungen von Fellner[1]) bei Naganatrypanosomen-Erkrankungen, bei denen er einen gesteigerten Phosphorzerfall finden konnte. Es giebt also zwei Möglichkeiten für das wechselvolle Ausscheiden des Lecithins durch den Koth: Einmal eine vermehrte Zerstörung des durch die Toxine gebundenen Lecithins, und zweitens eine Retention in der Gallenblase. Werden nun thatsächlich die Lipoide durch die Syphilisreagine gebunden und dann entweder zerstört oder durch den Koth ausgeschieden, so müsste allmählich eine Verarmung an Lecithin im Organismus stattfinden. Dieser Beweis wird erbracht durch Untersuchungen am Knochenmark, welche ich in Gemeinschaft mit Dr. Glikin unternommen hatte (Tab. VII). Glikin[2]) hat im normalen Knochenmark festgestellt, dass je nach dem Alter das Knochenmark reich an Lecithin ist, und zwar ist bei Kindern im ersten Lebensjahre der Lecithingehalt am grössten im Knochenmark. Er beträgt bei einem 7 Monate alten Kind 61,19 pCt. des Fettgehaltes, im zweiten Lebensjahre enthält das Knochenmark eines Kindes noch 13,38 pCt. Lecithin im Fett. Und ein Mann von 34 Jahren hatte noch 3,3 pCt. Lecithin im Fett. Demgegenüber hat Dr. Glikin und ich bei Paralytikern, welche im Alter von 30 bis 40 Jahren waren, eine erhebliche Verminderung des Lecithingehaltes bis zum vollkommenen Schwunde im Knochenmark festgestellt. Im Ganzen wurden 14 Knochen von Paralytikern und einer von einem Tabiker untersucht. Nur zwei Paralytiker wiesen einen ihrem Alter normalen Lecithingehalt auf. Bei zwei anderen betrug der Lecithingehalt etwa 0,3 pCt. Er stellt etwa den zehnten Theil des normalen Befundes an Lecithin bei einem Manne von 31 Jahren dar. Bei den übrigen Paralytikern und dem einen Tabiker war der Lecithingehalt vollkommen geschwunden.

Dieser Befund eines Lecithinschwundes im Knochenmark wird von Alwin Bolle[3]), der unter Nerking's Leitung arbeitete, voll und ganz bestätigt. Auch er findet, wie man aus der Tabelle ersieht, eine erhebliche Verminderung des Lecithingehaltes im Knochenmark von Paralytikern. Dass aber dieser Schwund an Lecithin im Knochenmark nicht die Folge einer Kachexie ist, ergiebt der Vergleich mit den Lecithinbestimmungen von Knochenmark, den Glikin, sowohl wie Bolle an Knochen bei Menschen anstellten, die an anderen Krankheiten gestorben waren. Man ersieht aus den Tabellen deutlich, dass nicht die Kachexie als solche, wie sie auch bei anderen Krankheiten auftritt, die Verminderung des Lecithingehaltes bedingt, sondern im Wesentlichen

1) Compt. rend. de la soc. biol. 1909.
2) Bioch. Zeitschr. Zeitschr. Bd. IV. S. 235.
3) Inaug.-Dissert. Bern 1910.



das Alter. So hat Glikin einen 70Jährigen untersucht, der an Magen-, Leber- und Nierenkrebs verstorben war, bei dem der Lecithingehalt 2,76pCt. betrug. In gleicher Weise finden sich bei Bolle Knochen von solchen, die an Carcinom gestorben waren, und bei denen der Gehalt 2,63, 2,25, 1,18pCt. beträgt Eine einzige Ausnahme findet sich beieinem 53jährigen Manne, bei dem der Gehalt 0,59pCt. betrug, und bei einem 29jährigen Manne, welcher an Sarkomatose verstorben war und dessen Knochenmark einen Gehalt von 1,70pCt. hatte. Nur die Menschen, welche im höheren Lebensalter verstorben waren, zeigten gleichgültig,

Tabelle V.

Lecithingehalt im Knochenmark von Paralytikern.

Name	Alter Jahre	Lecithingehalt im Fett pCt.	Krankheit
D., Mann	36	Spuren	Dementia paralytica
A., "	32	0,285	do.
W., "	43	kein	do.
M., "	42	"	do.
Wl., "	49	"	do.
B., "	42	Spuren	do.
Ma., "	33	"	do.
Sch., "	37	"	do.
H., "	—	"	Tabes
Gr., "	35	1,46	Dementia paralytica
Wt., "	49	1,61	do.
N., "	40	1,95	do.
W. C., "	43	2,23	do.
U. K., Frau	31	2,40	do.
B. Sch., "	30	4,21	do.

Tabelle VI.

Lecithingehalt im Knochenmark von Paralytikern nach Bolle.

No.		Alter Jahre	Lecithingehalt im Fett pCt.	Krankheit
1.	Männlich	32	0,69	Paralyse
2.	"	33	0,36	"
3.	"	37	0,38	"
4.	"	37	0,63	"
5.	"	27	1,41	"
6.	"	36	1,52	"

welcher Krankheit sie erlegen waren, einen wesentlich niedrigeren Lecithingehalt. Dass aber die Tuberculose, die doch zu einer ausgesprochenen Kachexie führt, eine Verminderung des Lecithingehaltes nicht bedingt, geht aus den Tabellen deutlich hervor. Auch eine Patientin von mir, die an Paralyse litt und einen normalen Lecithingehalt aufwies, war intermediär an Tuberculose verstorben. Gerade diese Thatsache spricht gegen die Annahme, dass die Kachexie als solche einen Lecithinschwund bedingen könnte.

Tabelle VII.

Lecithingehalt im Knochenmark aus dem Femur des Menschen nach Glykin und nach Bolle.

No.		Alter Jahre	Lecithingehalt im Fett pCt.	Krankheit
1.	Glikin, Mann	34	3,30	—
2.	„ „	56	2,02	Nierenentzündung, Herzerweiterung.
3.	„ „	61	2,21	Influenza, Lungenentzündung.
4.	„ „	70	2,33	Brustfellentzündung.
5.	„ „	70	2,76	Magen-, Leber- und Nierenkrebs.
6.	„ „	88	1,83	Lungenemphysem.
7.	„ Kind	2	13,38	Lungen-, Brustfellentzündung.
8.	Bolle, „	1	2,44	Masernpneumonie.
9.	„ „	7	36,75	Tuberculose.
10.	„ „	9	4,04	Pneumonie.
11.	„ „	$10^1/_2$	4,97	Tuberculose.
12.	„ Mann	29	1,70	Sarkomatose.
13.	„ Weib	37	2,63	Carcinom.
14.	„ Mann	53	0,59	„
15.	„ „	57	2,25	„
16.	„ „	57	1,18	„
17.	„ Weib	57	0,72	„
18.	„ Mann	60	0,33	Phlegmone.
19.	„ „	73	0,55	Pneumonie.
20.	„ „	73	0,53	„
21.	„ „	76	0,70	Carcinom.
22.	„ „	76	0,54	„

Wie mir scheint, ist auf Grund dieser Befunde von Glikin und mir und der Bestätigung von Bolle eine Verarmung des Lecithins im Organismus nachgewiesen, wenn auch nicht in allen Fällen die Röhrenknochen frei von Lecithin sind. Man darf nicht übersehen, dass natürlich die Organe, welche des Lecithins beraubt werden, rein dem Zufall unterworfen sind, nicht ganz bestimmten Gesetzen. Es kann bei solchen Untersuchungen natürlich passiren, dass man einen Röhrenknochen untersucht, welcher noch normalen Lecithingehalt besitzt, während andere Knochen frei von Lecithin sind. Dann darf man aber auch nicht übersehen, dass die Lecithinverarmung schliesslich am Gehirn schneller vor sich gehen kann als in den anderen Organen, und dass bei einem rapiden Verlauf der Tod eher eintreten kann, als die Lecithinverarmung sich an den Knochen und in den anderen Knochenorganen bemerkbar macht. Ausserdem habe ich in zwei Fällen die rothen Blutkörperchen frei von Lecithin gefunden. Es ist dies eine sehr schwerwiegende Thatsache. Im Ganzen und Grossen nehmen wir an, dass alle Zellen eine semipermeable Membran haben müssen, ohne welche sie nicht im Stande sind, zu existiren, weil ein vollkommener Zerfall der Zellen eintreten muss. Es ist möglicherweise hier bei den rothen Blutkörperchen der Betrag an Lecithin, welcher die semipermeable Membran bildet, so gering, dass er bei den chemischen Untersuchungen nicht mehr nachweisbar ist. Es steht dieser Fall einer starken Verminderung des Lecithingehaltes in den rothen Blutkörperchen nicht isolirt da, denn Erben hat eine derartige

Verminderung auch bei den rothen Blutkörperchen von Diabetikern gefunden. Haben wir also sowohl eine Verminderung des Lecithingehaltes im Knochenmark und zeitweise eine solche in den rothen Blutkörperchen, die ja aus dem Knochenmark stammen, so hat Bornstein und Koch[1]) jüngst auch nachweisen können, dass der Phosphorgehalt im Gehirn selbst abnimmt, also ein directer Beweis für die Verarmung des Nervensystems an Lecithin, während es nach Koch bei Dementia praecox nicht geschieht.

So wäre meines Erachtens die Hypothese gestützt, welche annimmt, dass das Lecithin von den Luestoxinen gebunden wird, dass diese Bindung zu einer Ausschwemmung von Lecithin aus dem Organismus führt, und dass diese Ausschwemmung zu einer Verarmung des Organismus an Lecithin führt.

Dass das Centralnervensystem am ehesten unter dieser Lipoidverarmung erkrankt, ist gerade auf den Reichthum dieses Organes an Lecithin zurückzuführen. Aber darüber darf man nicht übersehen, dass die Verarmung an Lecithin den ganzen Organismus trifft, und dass es sich eben bei der Tabes und Paralyse nicht blos um eine Erkrankung des Centralnervensystems, sondern um eine solche des ganzen Körpers handelt. Gewisse Symptome, die man bei der Paralyse beobachtet, sind vielleicht auch auf die Erkrankung des ganzen Organismus zurückzuführen: So z. B. die abnormen Wasserretentionen und plötzlichen Abgaben, welche ein Steigen und Fallen des Gewichtes in wenigen Wochen um 10 bis 20 kg herbeiführen. Möglicherweise beruht es eben darauf, dass die Zellen, die ihrer semipermeablen Membran zum Theil beraubt sind, grössere Wassermengen aufzunehmen im Stande sind, als solche, welche durch ihre Membran geschützt sind. Dass natürlich gewisse Dispositionen dabei mitspielen bei dem Befallensein des Centralnervensystems scheint meines Erachtens daraus hervorzugehen, dass z. B. in manchen Familien die Tabes erblich auftritt, in anderen Familien aber wieder gewisse paralytische Symptome.

Wenn man auch durchaus nicht heute sagen kann, dass die Entfernung der Substanzen, welche die Ablenkung bedingen, unbedingt geschehen muss zu einer vollkommenen Heilung der Lues, so liesse sich vielleicht doch denken, dass zur Vermeidung und Verhütung der Entstehung einer Tabes und Paralyse die Entfernung der Substanzen, welche die Ablenkung bedingen, erfolgen müsste, da diese Substanzen ein Lecithingift darstellen. Ersetzt man durch Lecithininjectionen das Manco an Lecithin, welches nötig ist, um die Wassermann'sche Reaction zum Schwinden zu bringen, so wird damit dem Körper allerdings ein Theil Lecithin zugeführt, aber nur um diese Substanzen vollkommen abzusättigen, während ein anderer Theil zur Absättigung vom Organismus entnommen wird. Dieses Lecithin wird direct aus den Organen gezogen, denn man kann zeigen, dass bei Darreichung einer lecithinarmen Nahrung, wie nur Milch, doch bei luetischen Individuen der Lecithinspiegel im Serum erhöht bleibt. Daraus muss geschlossen werden, dass das Lecithin

1) Journ. of American Med. Ass. 1909. p. 1381.



nicht allein aus der Nahrung, wie ich anfangs meinte, gezogen wird, sondern dass es aus den Organen entnommen wird. Man muss also versuchen, die ablenkenden Substanzen durch Hg-Curen oder durch die von Ehrlich erdachten Arsenpräparate zu entfernen. Ob das in allen Fällen gelingen wird, ist vorläufig noch nicht mit Sicherheit zu sagen. Aber in manchen Fällen kann man es heute schon nachweisen. Natürlich heilt man dadurch nicht eine schon entstandene Tabes oder Paralyse, wenn sie nicht noch im Anfang ist, in einer Zeit, wo allein durch die zugeführte Nahrung das Lecithin ersetzt werden kann. Da aber, wo schon grosse Fehlbeträge an Lecithin im Organismus entstanden sind, muss man dasselbe durch künstliche Zuführung von grösseren Mengen Lecithin ersetzen. Das gelingt auch in manchen Fällen. Man sieht dann Symptome wiedererscheinen, welche vorher vollkommen geschwunden waren, etwa eine fehlende Pupillenreaction, oder eine träge Pupillenreaction kehrt wieder zur normalen Reaction zurück. Vor allen Dingen bessern sich vielfach die Störungen der Sensibilität und die Ataxie, ohne dass da nebenbei irgendwelche Bewegungsübungen gemacht werden. Ich muss sagen, dass die Fälle von Besserung am häufigsten bei den Kranken zu beobachten sind, welche vorher eine Schmier- oder Spritzcur durchgemacht haben. Aber es muss auch betont werden, dass vorläufig noch keine feste Indication für eine Prognose gestellt werden kann. Es liegt das meines Erachtens daran, dass die Lecithine nicht alle gleichwerthig sind. Wie Koch nachgewiesen hat, besteht ein Unterschied zwischen dem Lecithin aus dem Eigelb und jenem aus dem Gehirn, der sich auch durch sein physikalisches Verhalten kundthut. Das im Blute kreisende Lecithin ist zum grösseren Theil alkohol- und nicht ätherlöslich. Nun hat Erlanden gezeigt, dass das im Herzmuskel sich befindende Lecithin nur alkohollöslich ist. Da der alkoholische Extract vom Herzen sehr gut als Ersatz für das Antigen aus der fötalen Leber verwandt werden kann, so scheint es mir sehr wahrscheinlich, dass gerade dieses Lecithin besonders geeignet ist für derartige Behandlungen. Man wird also erst dann zu besser gesicherten Resultaten kommen, wenn es gelingt, die verschiedenen Lecithine zu sondern und ihre Werthigkeit festzustellen. Auf jeden Fall muss man, um eine günstige Therapie für die Tabes und Paralyse zu erlangen, zwei Dinge in Betracht ziehen, einmal die Entfernung der Toxine, welche die Wassermann'sche ablenkende Reaction bedingen, und zweitens den Ersatz des Lecithins, welches für den Organismus so wichtig ist, welches die Osmose beherrscht, die Erregbarkeit der Nerven, und wahrscheinlich auch die Isolation der Energieströme bedingt, die in den Achsencylindern fliessen.



XIV.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Ueber die Einwirkung der Pankreasdiastase auf Stärkearten verschiedener Herkunft.

Von

Dr. **S. Lang** (Karlsbad).

I.

Bevor die enge Verknüpfung des Ablaufs fermentativer Processe mit dem stereochemischen Aufbau des Substrates noch bekannt war, wurden bereits — ausgehend von der physikalischen und structurellen Verschiedenheit der Stärkearten verschiedenen Ursprungs — Untersuchungen über die Wirkung der Malzdiastase auf verschiedene Stärkearten ausgeführt. Aus einer grösseren Zahl von Arbeiten seien hier nur kurz die folgenden genannt: Lintner[1]) bestimmte die Menge von Stärke, welche von den verschiedenen Stärkearten bei 50—65° durch Malzdiastase umgewandelt wird; diese erwies sich bei verschiedenen Stärken verschieden; Sigmond[2]) gelangte zu ähnlichen Resultaten; er fand, dass von 100 Theilen Kartoffelstärke bei 65° C. 93 pCt., von Maisstärke 63,5 pCt., von Reisstärke 25 pCt., von Weizenstärke 94,2 pCt. invertirt wurden. Nach Dubrunfaut und O'Sullivan verzuckert Malz-Diastase Weizen-, Gerste- und Reisstärke direct, Kartoffelstärke nur in verkleistertem Zustande. Nach Baranetzky[3]) werden mit zunehmender Leichtigkeit verzuckert die Stärke von Buchweizen, Weizen, Kastanien, Kartoffeln und Reis, nach Stone[4]) die von Reis, Weizen, Mais, Kartoffeln.

Von thierischen Diastasen wurde der Speichel in seinem Einfluss auf verschiedene Stärkearten untersucht von Hammarsten[5]); er fand Zucker bei Einwirkung von Speichel auf Kartoffelstärke nach 2—4 Stunden, auf Weizen nach $^1/_2$—1 Stunde, auf Hafer nach 5—7 Minuten, auf Mais nach 2—3 Minuten. Solera[6]) betonte zuerst die Wichtigkeit der Unterscheidung zwischen der Schnelligkeit, mit der die Stärke umgewandelt wird und der schliesslich resultirenden Zuckermenge; er stellte fest, dass

1) Lintner, Chem. Centralblatt. 1890. I. S. 500.
2) Sigmond, Chem. Centralblatt. 1897. II. S. 614.
3) Baranetzky, Die stärkeumbildenden Fermente in den Pflanzen. Leipzig 1878.
4) Stone, Chem. Centralblatt. 1897. S. 853.
5) Hammarsten, Jahresbericht von Virchow-Hirsch. 1871. S. 95.
6) Solera, Maly's Jahresbericht f. Thierchemie. 1878. S. 237.



gleiche Gewichtsmengen der verschiedenen Stärkesorten durch Speichel nicht in gleiche Gewichtstheile Traubenzucker übergeführt werden. Maisstärke vereinigt mit grösster Beschleunigung der Zuckerbildung die grösste Traubenzuckerproduction, Weizen- und Reisstärke geben schliesslich gleiche Zuckermengen, jedoch der Weizen in viel kürzerer Zeit, Kartoffelstärke, welche am schnellsten Traubenzucker liefert, giebt die geringste absolute Zuckermenge. Für die Diastase des Pankreas sind solche vergleichende Untersuchungen angestellt von Grierson[1]), welcher auf 100 g 1 proc. Stärkekleister 1 g Pankreasessenz bei 37° einwirken liess und dabei fand, dass Maisstärke noch nach 3stündiger Digestion mit Jodlösung Blaufärbung gab, Weizen- und Reisstärke nach 2stündiger Digestion, dass bei Kartoffelstärke schon nach 19 Minuten keine Blaufärbung mehr nachweisbar, hingegen bei Haferstärke nach 80 Minuten noch positive Jodreaction vorhanden war, ferner von Stone[2]), welcher für Pankreasextract dieselbe stufenweise Zunahme der Löslichkeitsgeschwindigkeit in derselben Reihenfolge feststellte, wie sie oben für die Malzdiastase nach demselben Autor angegeben wurde. Ueberblickt man die mitgetheilten Resultate, so zeigen sie alle übereinstimmend, dass eine Verschiedenheit im Abbau der einzelnen Stärkearten besteht, jedoch gehen die Angaben darüber, welche von den Stärken schneller und leichter verändert werden, weit auseinander. Der Grund für diese Divergenz der Angaben ist darin gelegen, dass die verschiedenen Autoren bald von Stärkekleister, bald von trockener Stärke als Substrat der Fermenteinwirkung ausgingen und als Maass der Abbauschnelligkeit bald den Ausfall der Jodreaction, bald die gebildete Zuckermenge den Untersuchungen zu Grunde legten.

II.

Die grosse Rolle, welche die Stärke in der Ernährung des Gesunden spielt, wie die Bedeutung, welche einzelne Stärkearten für die Ernährung des Kranken gewonnen haben, liess es wünschenswerth erscheinen, genaue Untersuchungen über die Einwirkung des diastatischen Fermentes auf verschiedene Stärkearten anzustellen.

Für meine Untersuchungen wurde die Diastase des Pankreas benützt, weil dieser sowohl wegen der Quantität des zur Verfügung stehenden, intensiv wirksamen Secretes als auch wegen der Möglichkeit langandauernder Wirkung im Darme der bei Weitem hervorragendste Einfluss auf den Abbau der Stärke zugeschrieben werden muss. Als Fermentlösungen dienten Extracte von Hundepankreas, welche mit 1 proc. Chloroformwasser hergestellt waren. Das Hunden sofort nach der Tödtung (durch Erschiessen) entnommene oder auch lebenden Hunden exstirpirte Pankreas wurde von Fett und Bindegewebe befreit, fein zerhackt, mit Sand zu einem feinen Brei zerrieben und in 500 ccm 1 proc. Chloroformwasser aufgeschwemmt, sodann auf Eis aufbewahrt. Vor dem Gebrauche wurde die Fermentlösung jedesmal centrifugirt und die vom Bodensatz abgegossene Flüssigkeit filtrirt. Von den Stärkearten wurde Reis-, Mais-,

1) Grierson, Chem. Centralblatt. 1892. S. 1025.

2) Stone, l. c.



Weizen-, Kartoffel- und lösliche Stärke (sämmtlich Kahlbaum'sche Präparate) und Haferstärke in den Kreis der Untersuchung gezogen. Wesentliche Bedingung für einwandfreien Ausfall der Vergleichsversuche bildete die Herstellung von Stärkelösungen mit genau bekanntem Stärkegehalt. Die sonst zu ähnlichen Versuchen benützten Stärkekleister waren für meine Zwecke ausgeschlossen, nicht nur ihrer leichten Veränderlichkeit wegen, sondern hauptsächlich deshalb, weil Wassergehalt, N-haltige Bestandtheile, Asche bei verschiedenen Stärken sehr variable Grössen darstellen, deren Summe bei den einzelnen Stärkearten zwischen 12—25 pCt. des Gewichtes schwanken kann und weil sich selbst in sterilen Kleisterlösungen beim Stehen ein Sediment bildet, das je nach der Concentration des Kleisters mehr oder weniger von der gequollenen Stärke enthält. Nach mannigfachen Vorversuchen erwies sich folgendes Verfahren für die Herstellung der Stärkelösungen geeignet:

Eine abgewogene Menge (0,5—2 g) fein pulverisirter Stärke wurde in ein bestimmtes Volumen (500—1000 ccm) destillirten, im Wasserbade heissgemachten Wassers eingetragen, die Mischung im kochenden Wasserbade unter häufigem Umrühren etwa $^3/_4$ Stunden erhitzt und dann 24—36 Stunden auf Eis gestellt. Nach dieser Zeit hat sich die gequollene Stärke als Sediment zu Boden gesetzt und die darüberstehende Flüssigkeit, welche Stärke in „Lösung" enthält, ist klar (stets bei Verwendung von Mais- und Kartoffelstärke, meist bei Haferstärke) oder schwach opalescent (bei Verwendung von Reis- oder Weizenstärke, manchmal bei Haferstärke). Die klare Flüssigkeit wird durch ein Filter abgegossen, die opalescente zur sicheren Beseitigung kleinster Stärkepartikel stark centrifugirt und filtrirt.

Die so erhaltenen „Lösungen" der Stärke sind sehr verdünnt und halten sich, auf Eis aufbewahrt, 2—3 Tage unverändert. Zusatz eines unlöslichen Antisepticums erwies sich nicht als vortheilhaft, weil an der Berührungszone eine Ausscheidung von Stärke erfolgt, Zusatz eines löslichen Antisepticums war vorneherein ausgeschlossen wegen der Beeinflussung des diastatischen Fermentes bei Verwendung der Lösungen zu den Versuchen. Für jeden einzelnen Versuch, dessen Durchführung möglichst beschleunigt wurde, wurden solche Lösungen frisch dargestellt. Die Bestimmung der Stärke in diesen Lösungen erfolgte durch Inversion und Bestimmung der gebildeten Zuckermenge. (Ueber ein anderes, weniger genaues und anfangs angewandtes Verfahren soll bei den entsprechenden Versuchen berichtet werden.) Durch Vorversuche wurde die zur Inversion nöthige Salzsäuremenge sowie die erforderliche Dauer ihrer Einwirkung genau ermittelt. Es ergab sich, dass für 100 ccm der verwendeten Stärkelösungen ein Zusatz von 4,5 ccm HCl (spec. Gewicht 1,124) und dreistündiges Kochen im Wasserbade für alle Fälle ausreichte. Die Bestimmung des Traubenzuckers wurde durch Titration nach Pavy in der von Kumagawa und Suto angegebenen Modification vorgenommen. Die Methode liefert bei Beobachtung der nöthigen Cautelen sehr verlässliche Resultate. Die auf oben angegebene Weise hergestellten Lösungen der Kartoffelstärke erwiesen sich als so verdünnt, dass eine Zuckerbestimmung nicht durchführbar war; ich habe daher die Kartoffelstärke für den Vergleich des Stärkeabbaues in Lösungen nicht mit herangezogen.

Von den anderen Stärkelösungen wurden nun verschiedene Proben



mit genau demselben Stärke- beziehungsweise Zuckergehalt in arithmetischer Reihe mit der gleichen Menge Pankreasextrakt (und Toluol) versetzt und verschieden lange Zeit im Thermostaten bei 38° gehalten. Die gleichzeitig dem Thermostaten entnommenen Proben wurden mit einem (wenn nöthig, auch zwei) Tropfen $^n/_{10}$ Jodlösung gleichmässig versetzt und die eintretende Farbenreaction (eventuell unter Abkühlung) beobachtet. Auf diese Weise konnte ermittelt werden, ob die in den Proben von gleichem Stärkegehalt erfolgte Veränderung mit gleicher Schnelligkeit und bis zu denselben mit Jod reagirenden Bruchstücken vorgeschritten war oder nicht. Ich lasse nun die erhaltenen Resultate folgen und beschreibe den 1. Versuch zur besseren Uebersicht eingehender.

Versuch I.

Untersuchte Stärkearten: Mais-, Weizen-, Reisstärke.

Bestimmung der Stärke in der Lösung der **Maisstärke**:

100 ccm der Maisstärkelösung werden mit 4,5 ccm HCl (1,124) versetzt, bei aufgesetztem Kühler durch 3 Stunden im kochenden Wasserbade erhitzt, mit KOH neutralisirt (die Concentration der KOH war so gewählt, dass $5^1/_2$ ccm derselben genau $4^1/_2$ ccm HCl (1,124) neutralisirten), Volumen der Flüssigkeit = 110 ccm. Zur Reduction von 20 ccm Pavy'scher Lösung wurden verbraucht 17,3 ccm. Demnach Zuckergehalt der ursprünglichen Lösung: **0,0635** pCt.

Bestimmung der Stärke in der Lösung der **Reisstärke**:

Inversion in derselben Weise durchgeführt. Volumen der erhaltenen Lösung 110 ccm. Zur Reduction von 20 ccm Pavy'scher Lösung verbraucht 13,7 ccm.

Zuckergehalt: **0,0803** pCt.

Bestimmung der Stärke in der Lösung der **Reisstärke**:

Inversion wie oben. Volumen 110 ccm. Zur Reduction von 20 ccm Pavy'scher Lösung verbraucht 9,2 ccm. Zuckergehalt: **0,1195** pCt.

Aus dem Zuckergehalt berechnet sich der Stärkegehalt durch Multiplication mit 0,9. Der Einfachheit halber wurde bei der Berechnung der zu vergleichenden Cubikcentimeter der Stärkelösungen der Zuckergehalt zu Grunde gelegt.

Der im Versuche verwendete Pankreasextract wurde vor dem Zusatze zu den Proben noch auf das dreifache verdünnt. Die auf folgender Tabelle in den einzelnen Querstäben (mit a, b, c etc. bezeichnet) angeführten Cubikcentimeter der verschiedenen Stärkelösungen enthalten genau gleiche Stärke-(Zucker)mengen. Sämmtliche Proben wurden zu gleicher Zeit in den Brutkasten gestellt und zu gleicher Zeit (nach 12 bezw. 6 Stunden) demselben entnommen. (S. nebenstehende Tabelle.)

Dieser Tabelle entsprechen 3 Versuchsreihen und zwar 2 Reihen mit 12stündiger Digestion und je 0,5 und 1,0 ccm Pankreasextract und eine Versuchsreihe bei 6stündiger Digestion mit Zusatz von 0,5 ccm Pankreasextract. Vergleicht man die Jodreactionen in den einzelnen Stäben, so ergiebt sich, dass bei der Reisstärke die Jodreaction am frühesten auftritt (in I b) und mit fortschreitender Concentration der Lösung an Intensität zunimmt; bei der Weizenstärke tritt die Jodreaction erst in höherer Concentration auf (in c) und persistirt durch ein auffallend langes Stadium der Rothfärbung, während bei den gleichen Mengen Reisstärke schon lange deutliche Blaufärbung eingetreten ist. Am spätesten tritt die Jodreaction bei der Maisstärke auf (bei g), ohne

	Menge und Art der Stärke	Jodreaction nach 12stündiger Digestion bei Zusatz von 0,5 ccm	Jodreaction nach 12stündiger Digestion von 1,0 ccm Pankreasextract	Jodreaction nach 6stündiger Digestion bei Zusatz von 0,5 ccm P. E.
		I	II	III
a	4 ccm Reisstärke	0	0	0
	5,9 ccm Weizenstärke	0	0	leicht rosa
	7,5 ccm Maisstärke	0	0	0
b	5 ccm Reisstärke	schwach grünlich	0	schwach grünlich
	7,4 ccm Weizenstärke	0	0	schwach rosa
	9,4 ccm Maisstärke	0	0	0
c	6 ccm Reisstärke	schwach blaugrün	0	schwach blau
	8,9 ccm Weizenstärke	schwach roth	0	roth
	11,2 ccm Maisstärke	0	0	0
d	7 ccm Reisstärke	blaugrün	0	blau
	10,4 ccm Weizenstärke	schwach bläulich roth	0	roth m. blauem Stich
	13,2 ccm Maisstärke	0	0	0
e	8 ccm Reisstärke	schwach blau	schwach grünlich	tiefblau
	11,9 ccm Weizenstärke	schwach bläulich roth	schwach roth	schwach violett
	15 ccm Maisstärke	0	0	0
f	9 ccm Reisstärke	blau	schwach grünlich	—
	13,4 ccm Weizenstärke	roth mit blauem Stich	schwach roth	—
	16,9 ccm Maisstärke	0	0	—
g	10 ccm Reisstärke	tiefblau	schwach grün	—
	14,9 ccm Weizenstärke	roth mit blauem Stich	schwach roth	—
	19 ccm Maisstärke	ganz schwach bläulich	0	—
h	11 ccm Reisstärke	tiefblau	—	—
	16,3 ccm Weizenstärke	schwach violett	—	—
	20,6 ccm Maisstärke	schwach blau	—	—
i	12 ccm Reisstärke	tiefblau	—	—
	17 ccm Weizenstärke	violett (mehr blau)	—	—
	22,4 ccm Maisstärke	schwach blau	—	—

erkennbare Zunahme der Intensität bis zu i. Dieselben Verhältnisse ergeben sich in II — Versuch mit Zusatz von 1 ccm Pankreasextract —, nur erscheint naturgemäss die Jodreaction bei einer stärkeren Concentration (e) und mit schwächeren Farbentönen, aber dann, soweit der Versuch durchgeführt ist, mit genau denselben Unterschieden in den Farbennuancen, d. h. bei der Reisstärke setzt der grüne [= abgeschwächtes Blau[1])] Farbenton ein, bei der Weizenstärke der rothe. Auch in III — Versuch mit 6stündiger Digestion — lassen sich leicht dieselben Verhältnisse erkennen. Bei kürzerer Dauer der Digestion kommt hier bei der Weizenstärke eine zarte Rothfärbung (bei a) sogar etwas früher zum Vorschein als bei der Reisstärke das erste Auftreten der grünlichen Färbung (bei b). Am leichtesten wird also die Maisstärke bis zum Verschwinden der Jodreaction abgebaut, dann folgt die Weizenstärke, bei der allerdings in sehr niedriger Concentration, bei der Reisstärke noch völlig abgebaut wird, frühzeitige Bildung von Erythrodextrin erfolgt, das lange Zeit bestehen bleibt, am spätesten wird Reisstärke dextrinisirt.

1) Zur Begründung, dass der grüne Farbenton einem „abgeschwächten Blau“ entspricht, sei angeführt, dass ganz verdünnte Lösungen von Reis- oder Kartoffelstärke mit Jod sich hellgrün färben.

Versuch II.

Untersuchte Stärkearten: Mais-, Weizen-, Reisstärke.

Bestimmung des Stärkegehaltes:

Maisstärke: Volumen nach Inversion und Neutralisation 110 ccm; für 20 P. L. verbraucht 18,0 ccm. Zuckergehalt: **0,0611** pCt.

Weizenstärke: Volumen nach Inversion und Neutralisation 110 ccm; für 20 P. L. verbraucht 14,5 ccm. Zuckergehalt: **0,07586** pCt.

Reisstärke: Volumen 110 ccm; für 20 P. L. verbraucht 9,7 ccm. Zuckergehalt: **0,1134** pCt.

Es gelangte derselbe Pankreasextract zur Verwendung wie in Versuch I.

	Menge und Art der Stärke	Jodreaction nach 6stündiger Digestion bei Zusatz von 0,7 ccm	bei Zusatz von 1 ccm Pankreasextract
		I	II
a	3 ccm Reisstärke	ganz schwach grün	—
	4,48 ccm Weizenstärke	schwach röthlich	—
	5,5 ccm Maisstärke	0	—
b	4 ccm Reisstärke	blaugrün	—
	5,9 ccm Weizenstärke	röthlich	—
	7,4 ccm Maisstärke	0	—
c	5 ccm Reisstärke	blaugrün	—
	7,4 ccm Weizenstärke	röthlich	—
	9,2 ccm Maisstärke	0	—
d	6 ccm Reisstärke	schwachblau	—
	8,9 ccm Weizenstärke	roth	—
	11,1 ccm Maisstärke	0	—
e	7 ccm Reisstärke	hellblau	sehr schwach blau
	10,4 ccm Weizenstärke	roth mit blauem Stich	rosa
	12,9 ccm Maisstärke	ganz schwach blau	0
f	8 ccm Reisstärke	blau	blau
	11,9 ccm Weizenstärke	roth mit blauem Stich	rosa
	14.8 ccm Maisstärke	ganz schwach blau	0
g	9 ccm Reisstärke	dunkelblau	blau
	13,4 ccm Weizenstärke	roth mit blauem Stich	schwach roth
	16,6 ccm Maisstärke	ganz schwach blau	0
h	10 ccm Reisstärke	dunkelblau	blau
	14,9 ccm Weizenstärke	roth mit blauem Stich	schwach roth
	18,4 ccm Maisstärke	ganz schwach blau	0

In beiden Versuchsreihen gelangen in deutlicher Weise dieselben Verhältnisse zum Ausdruck wie in Versuch I. Bei der Reisstärke ist (in I.) von a angefangen noch unveränderte Stärke nachweisbar, während bei der Weizenstärke schon Spuren von Erythrodextrin zu erkennen sind; dieses nimmt bei der Weizenstärke mit höherer Concentration der Stärke zu, um erst bei e eine Beimischung von noch unveränderter Stärke erkennen zu lassen, während bei der Reisstärke mit höherer Concentration auch eine Zunahme von unveränderter Stärke parallel geht. Bei der Maisstärke macht sich erst bei e das Auftreten von Spuren unveränderter Stärke bemerkbar. Im gleichen Sinne verläuft der Versuch mit Zusatz von 1 ccm Pankreasextract. Hier wird die Maisstärke in der höchsten noch angewandten Concentration abgebaut, während bei der Reisstärke



in niedrigster Concentration (II e) noch unveränderte Stärke und bei der Weizenstärke schon Erythrodextrin nachweisbar ist. Hier wie im vorangehenden Versuche fällt in gleicher Weise auf, dass bei der Mais- wie bei Reisstärke der Uebergang von der negativen zur schwach positiven Jodreaction durch die Blaufärbung gebildet wird — ohne Auftreten einer rothen Zwischenstufe —, die bei der Weizenstärke sich so ausgesprochen findet.

Um zu sehen, ob die Verwendung von Pankreaspresssaft dieselben Resultate ergiebt wie Pankreasextract, wurde der folgende Versuch mit Zusatz von 1 ccm Pankreaspresssaft (Verdünnung 1 : 250 Toluolwasser) ausgeführt.

Versuch III.

Menge und Art der Stärke	Jodreaction nach 6stündiger Digestion Zusatz von 1 ccm Pankreaspresssaft (1 : 250)
7 ccm Reisstärke	blau
10,4 ccm Weizenstärke	roth mit leicht bläulichem Stich
12,9 ccm Maisstärke	0
8 ccm Reisstärke	stark blau
11,9 ccm Weizenstärke	roth mit blauem Stich
14,8 ccm Maisstärke	0
9 ccm Reisstärke	stark blau
13,4 ccm Weizenstärke	roth mit blauem Stich
16,6 ccm Maisstärke	0

Die Resultate decken sich vollkommen mit denen des Versuchs II, Pankreaspresssaft zeigt also dasselbe Verhalten wie Pankreasextract. — Als weiteres statistisches Material für das Verhalten von Mais-, Weizen- und Reisstärke seien jetzt aus einer grösseren Anzahl von Vergleichsversuchen noch einige angeschlossen, in denen die Bestimmung der Stärke in anderer Weise vorgenommen worden war, die jedoch genau zu denselben Endresultaten geführt hatten.

Vor Anwendung der Inversion zur genauen Bestimmung des Stärkegehaltes meiner Lösungen hatte ich mich zu Vorversuchen eines colorimetrischen Verfahrens bedient, das darauf beruhte, in den mit einem Tropfen $^n/_{10}$ Jodlösung blau gefärbten Stärkelösungen durch Wasserzusatz den gleichen Farbenton zu erzeugen und aus der Menge des den einzelnen Proben zugesetzten Wassers die relative Concentration zu ermitteln. Als „Testflüssigkeit" wurden 5 ccm einer völlig klaren, sehr verdünnten Lösung von Kartoffelstärke benutzt, die mit einem Tropfen Jodlösung blau gefärbt wurde. Je 1 ccm der zu bestimmenden Stärkelösung wurde in eine Eprouvette gebracht, mit einem Tropfen Jodlösung gefärbt und nun zu den einzelnen Proben aus einer Burette vorsichtig so viel Wasser zugesetzt, bis die so erzielte Blaufärbung denselben blauen Farbenton aufwies wie die Testlösung. Diese Versuche wurden mehrere Male und mit verschiedenen Ausgangsmengen der zu vergleichenden Lösungen wiederholt, die Mittelzahlen in Rechnung gesetzt und darnach die gleichen Stärkemengen entsprechende Anzahl Cubikcentimeter der verschiedenen Stärkearten berechnet.

Versuch IV.

So ergaben denselben Farbenton:

1 ccm Maisstärkelösung	+ 5 ccm	Wasser
1 ccm Weizenstärkelösung	+ 8 ccm	„
1 ccm Reisstärkelösung	+ 10 ccm	„



demnach haben gleichen Stärkegehalt:
$^1/_6$ ccm Maisstärke- = $^1/_{11}$ ccm Reisstärke- = $^1/_9$ ccm Weizenstärkelösung.

Ueber die erhaltenen Resultate orientirt die folgende Tabelle.

Menge und Art der Stärke		Jodreaction nach $5^1/_2$ stündiger Digestion bei Zusatz von 0,5 ccm	von 0,7 ccm	von 1 ccm Pankreasextract
		I	II	III
a	2,7 ccm Reisstärke . .	hellgrün	schwach hellgrün	0
	3,3 ccm Weizenstärke .	rotviolett	gelblich violett	gelb mit röthl. Stich
	5 ccm Maisstärke . . .	0	0	0
b	3,8 ccm Reisstärke . .	grün mit blauem Stich	hellgrün	0
	4,7 ccm Weizenstärke .	violett	schwach violett	hellrosa
	7 ccm Maisstärke . . .	0	0	0
c	4,3 ccm Reisstärke . .	blaugrün	hellgrün m. blauem Stich	schwach hellgrün
	5,3 ccm Weizenstärke .	blauviolett	violett	hellrosa
	8 ccm Maisstärke . . .	0	0	0
d	5 ccm Reisstärke . . .	schwach blau	schwach bläulich	schwach grün
	6 ccm Weizenstärke .	stark blauviolett	blauviolett	rosa mit blauem Stich
	9 ccm Maisstärke . . .	0	0	0
e	5,4 ccm Reisstärke . .	stahlblau	blaugrün	schwach grün
	6,6 ccm Weizenstärke .	stark blauviolett	blauviolett	rosa-violett
	10 ccm Maisstärke . .	0	0	0

Stab I: Das Ergebniss steht in voller Uebereinstimmung mit jenen der früheren Versuche. Bei der gewählten Concentration tritt bei der Reis- und Weizenstärke die positive Jodreaction gleichzeitig auf, bei der Reisstärke mit blauem Farbenton, bei der Weizenstärke mit rothem, die Maisstärke wird noch in der höchsten angewandten Concentration (e) vollständig dextrinisirt. Dieselben Ergebnisse liefert Stab II und III, nur erfahren die Farbentöne entsprechend der stärkeren Verdauung eine Abschwächung.

In III a und b ist in Uebereinstimmung mit früheren Versuchen bemerkenswerth, dass die Weizenstärke in niederen Concentrationen wie die Reisstärke eine positive (röthliche) Jodreaction giebt, dass also die Erythrodextrinbildung dort schon einsetzt, wo Reisstärke noch völlig dextrinisirt wird, während bei fortschreitender Concentration die Erythrodextrinmenge bei der Weizenstärke nur langsam und manchmal nicht deutlich zunimmt, wohl aber deutlich die Menge der unverändert gebliebenen Stärke bei der Reisstärke. (Versuch I, Stab III a.)

Versuch V.

Bestimmung des relativen Stärkegehaltes.

Gleichen Farbenton geben:

1 ccm Reisstärkelösung + 7 ccm Wasser
1 ccm Weizenstärkelösung + $4^1/_2$ ccm „
1 ccm Maisstärkelösung + 5 ccm „

demnach haben gleichen Stärkegehalt:
$^1/_8$ ccm Reisstärke- = $^1/_5$ ccm Maisstärke- = $^2/_{11}$ ccm Weizenstärkelösung.

Die Resultate folgen in Tabellenform.



Menge und Art der Stärke	Jodreaction nach 5 stündiger Digestion		
	bei Zusatz von 0,5 ccm	von 0,7 ccm	von 1 ccm Pankreasextract
	I	II	III
a { 6 ccm Reisstärke . . .	0	0	0
a { 8,7 ccm Weizenstärke .	0	0	0
a { 9,6 ccm Maisstärke . .	0	0	0
b { 7 ccm Reisstärke . . .	0	0	0
b { 10,1 ccm Weizenstärke	0	0	0
b { 11,2 ccm Maisstärke .	0	0	0
c { 8 ccm Reisstärke . . .	schwach blau	0	0
c { 11,6 ccm Weizenstärke	0	0	0
c { 12,8 ccm Maisstärke .	0	0	0
d { 9 ccm Reisstärke . . .	blau	ganz schwach blau	0
d { 13 ccm Weizenstärke .	0	0	0
d { 14,4 ccm Maisstärke .	0	0	0
e { 10 ccm Reisstärke . .	blau	schwach blau	0
e { 14,5 ccm Weizenstärke	0	0	0
e { 16 ccm Maisstärke . .	0	0	0
f { 11 ccm Reisstärke . .	stark blau	blau	ganz schwach bläulich
f { 16 ccm Weizenstärke .	schwach rosa	—	0
f { 17,6 ccm Maisstärke .	0	—	0
g { 12 ccm Reisstärke . .	stark blau	blau	ganz schwach bläulich
g { 17,5 ccm Weizenstärke	schwach rosa	—	0
g { 19,2 ccm Maisstärke .	0	—	0

In Stab I a und b werden die gleichen Stärkemengen enthaltenden Proben der drei Stärkearten bis zum Verschwinden der Jodreaction verändert, dann tritt zuerst bei der Reisstärke positive Jodreaction auf, dann folgt bei f die Weizenstärke, in Stab II und III weist nur die Reisstärke Reste unveränderter Stärke auf, die anderen wurden bei der gewählten Menge Pankreasextract völlig dextrinisirt.

Versuch VI.

Untersuchte Stärkearten: Hafer-, Weizen-, Maisstärke.
Bestimmung des Stärkegehaltes mittels Inversion.

Für die Haferstärkelösung . . **0,08527** pCt. (Zucker)
" " Weizenstärkelösung . **0,1047** " "
" " Maisstärkelösung . . **0,05789** " "

(Siehe nebenstehende Tabelle.)

Aus beiden Versuchsreihen ist zu ersehen, dass die Jodreaction zuerst eintritt — und zwar gleich mit blauem Farbenton — bei der Haferstärke (in Stab I bei a, in Stab II bei e); dann folgt in I b Eintritt der Jodreaction bei der Weizenstärke und zwar wieder mit rothem Farbenton, der besonders ausgeprägt erscheint in II, einsetzend bei h, während bei der Haferstärke schon 2 Stufen vorher deutliche Blaufärbung nachweisbar ist. Das Verhalten der Haferstärke gleicht also in diesem Versuche jenem der Reisstärke in den früheren Versuchen. Die Haferstärke wird im Vergleiche zur Weizen- und Maisstärke schwerer dextrinisirt, Weizenstärke etwas leichter, aber mit breitem Erythrodextrin-

Menge und Art der Stärke	Jodreaction nach 15stündiger Digestion bei Zusatz von 0,5 ccm	von 1 ccm Pankreasextract
	I	II
a { 6,45 ccm Haferstärke	schwach grün	0
a { 5,2 ccm Weizenstärke	0	0
a { 9,5 ccm Maisstärke	0	0
b { 7,7 ccm Haferstärke	schwach blau	0
b { 6,3 ccm Weizenstärke	blauroth	0
b { 11,4 ccm Maisstärke	0	0
c { 9,0 ccm Haferstärke	schwach blau	0
c { 7,3 ccm Weizenstärke	blauroth	0
c { 13,3 ccm Maisstärke	0	0
d { 10,3 ccm Haferstärke	blau	0
d { 8,4 ccm Weizenstärke	blauroth (mehr roth)	0
d { 15,2 ccm Maisstärke	0	0
e { 11,6 ccm Haferstärke	blau	schwach blau
e { 9,4 ccm Weizenstärke	blauroth	0
e { 17,1 ccm Maisstärke	ganz schwach bläulich	0
f { 12,9 ccm Haferstärke	blau	schwach blau*)
f { 10,5 ccm Weizenst.	blauroth	0
f { 19,0 ccm Maisstärke	ganz schwach blau	0
g { 14,19 ccm Haferstärke	blau	schwach blau
g { 11,5 ccm Weizenst.	blauroth	0
h { 15,1 ccm Haferstärke	tiefblau	schwach blau
h { 12,6 ccm Weizenst.	violett	rosa
i { 16,7 ccm Haferstärke	tiefblau	schwach blau
i { 13,65 ccm Weizenst.	violett	rosa mit blauem Stich
k { 18,06 ccm Haferstärke	—	schwach blau
k { 14,7 ccm Weizenst.	—	rosa mit blauem Stich
l 20 ccm Haferstärke	—	schwach blau
m 30 ccm Maisstärke	schwach blau	—

*) Von f bis l lässt die schwach blaue Färbung eine leichte Zunahme der Intensität erkennen.

stadium, Maisstärke wird auch hier am leichtesten verändert, zeigt erst bei e eine schwach positive Jodreaction. Da nach den früheren Erfahrungen bei der Maisstärke kleine Zunahmen der Stärkemenge die Intensität der Blaufärbung nicht merklich ändern, wurde bei m — unter Weglassung der Zwischenconcentrationen — ungefähr die doppelte Stärkemenge der bei e angewandten untersucht, ohne dass eine wesentliche Zunahme an unveränderter Stärke nach der Digestion sich zeigt.

Versuch VII.

Untersuchte Stärkearten: Reis-, Hafer-, Maisstärke.
Bestimmung des Stärkegehaltes (durch Inversion) ergiebt:

Für die Haferstärkelösung . . **0,0509** pCt. (Zucker)
„ „ Reisstärkelösung . . . **0,1106** „ „
„ „ Maisstärkelösung . . . **0,0502** „ „

Pankreasextract aus exstirpirtem Hundepankreas bereitet: der Extract (500 ccm) vor dem Zusatz aufs dreifache verdünnt.



	Menge und Art der Stärke	Jodreaction nach $3^1/_2$ stündiger Digestion bei Zusatz von 0,5 ccm	von 1 ccm Pankreasextract
		I	II
a	3 ccm Reisstärke	0	negativ
	6,5 ccm Haferstärke	0	„
	6,6 ccm Maisstärke	0	„
b	3,5 ccm Reisstärke	0	0
	7,5 ccm Haferstärke	0	0
	7,7 ccm Maisstärke	0	0
c	4 ccm Reisstärke	0	0
	8,6 ccm Haferstärke	0	0
	8,8 ccm Maisstärke	0	0
d	4,5 ccm Reisstärke	0	0
	9,6 ccm Haferstärke	schwach blau	0
	9,9 ccm Maisstärke	0	0
e	5 ccm Reisstärke	0	0
	10,7 ccm Haferstärke	schwach blau	0
	11 cccm Maisstärke	0	0
f	5,5 ccm Reisstärke	schwach rosa	0
	11,7 ccm Haferstärke	schwach blau	0
	12,1 ccm Maisstärke	ganz schwach bläulicher Ton	0
g	6 ccm Reisstärke	schwach rosa	0
	12,8 ccm Haferstärke	schwach blau	0
	13,2 ccm Maisstärke	ganz schwach bläulicher Ton	0
h	7 ccm Reisstärke	schwach rosa	0
	14,9 ccm Haferstärke	schwach blau	0
	15,4 ccm Maisstärke	ganz schwach bläulicher Ton	0

Unveränderte Stärke tritt auch in diesem Versuche zuerst auf bei der Haferstärke (d); dann erfolgt bei f positive Jodreaction sowohl bei der Reis- wie bei der Maisstärke, die in gleicher Intensität bei den höheren Concentrationen parallel läuft. Dabei ist bemerkenswerth, dass hier zum ersten Male bei der Reisstärke eine Andeutung von Erythrodextrin sich findet und bei der Maisstärke sich unveränderte Stärke in niedrigerer Concentration nachweisen lässt wie früher. Wahrscheinlich sind beide Erscheinungen durch eine geringere Wirksamkeit des zugesetzten Pankreasextractes zu erklären.

Versuch VIII.

Untersuchte Stärkearten: Reis-, Hafer-, lösliche Stärke.

In dieser Versuchsreihe wurden abweichend von der bisher geübten Darstellung der Stärkelösungen, ganz dünne, möglichst homogene Kleister verwendet, die rasch verarbeitet wurden.

Bestimmung des Stärkegehaltes (durch Inversion) ergiebt:

Für den Reisstärkekleister	0,22	pCt.	(Zucker)
„ „ Haferstärkekleister	0,199	„	(„)
„ die lösliche Stärke (klare Lösung) .	0,3211	„	(„)

Das Pankreasextract wurde aus exstirpirtem Hundepankreas bereitet. Die in den einzelnen Stäben der Tabelle angegebenen Cubikcentimeter löslicher Stärke enthalten



durchweg die doppelte Menge an Stärke wie jene der Reis- und Haferstärke. Bei der Berechnung der Cubikcentimer Reisstärkelösung wurde aus Versehen statt 0,9 ccm Reisstärkelösung = 1 ccm Haferstärkelösung stets 0,99 ccm berechnet, so dass die Concentration an Reisstärke durchgehends um 0,09 ccm, beziehungsweise um das entsprechende Vielfache zu hoch ist.

	Menge und Art der Stärke	Jodreaction	
		nach 6stündiger bei Zusatz von 1 ccm	nach 5stündiger Digestion bei 1,5 ccm Pankreasextract
		I	II
a	0,99 ccm Reisstärke	0	0
	1 ccm Haferstärke	0	0
	1,24 ccm lösl. Stärke	0	0
b	1,48 ccm Reisstärke	schwach braun	0
	1,5 ccm Haferstärke	„ „	0
	1,86 ccm lösl. Stärke	0	0
c	1,98 ccm Reisstärke	schwach braun mit röthl. Stich	schwach braun
	2 ccm Haferstärke	braun mit rothblauem Stich	0
	2,48 ccm lösl. Stärke	0	0
d	2,49 ccm Reisstärke	zwiebelroth	schwach braun mit roth. Stich
	2,5 ccm Haferstärke	schwach violett	schwach braun
	3,1 ccm lösl. Stärke	0	0
e	2,97 ccm Reisstärke	leicht violett	rothbraun
	3 ccm Haferstärke	tief violett	schwach braun
	3,72 ccm lösl. Stärke	0	0
f	3,4 ccm Reisstärke	violett	roth
	3,5 ccm Haferstärke	tief violett	braun
	4,34 cbm lösl. Stärke	ganz schwach röthl. blauer Stich	0
g	3,96 ccm Reisstärke	violett	roth mit blauem Stich
	4 ccm Haferstärke	blauviolett	blauroth
	4,96 ccm lösl. Stärke	wie bei f	0
h	4,49 ccm Reisstärke	violett	rothblau
	4,5 ccm Haferstärke	tiefblau mit roth. Stich	violett (mit stark blau)
	5,58 ccm lösl. Stärke	wie bei f	0
	6 ccm lösliche Stärke	ganz schwach röthl. blauer Stich	
	7 „ „ „	„ „ „ „ „	
	8 „ „ „	„ „ „ „ „	
	9 „ „ „	„ „ „ „ „	
	10 „ „ „	„ „ „ „ „	
	12 „ „ „	schwach blau	
	15 „ „ „	„ „	

Hafer- und Reisstärke verhalten sich nach dem Ausfall dieser Versuchsreihen ungefähr gleich; bei niederer Concentration scheint die Reisstärke noch etwas schlechter angegriffen zu werden (IIc), während bei aufsteigender Concentration die Haferstärke deutlich den geringeren Abbau erkennen lässt (I f—h); dabei schiebt sich bei der Reisstärke wieder ein Uebergangsstadium über Erythrodextrin ein, das hier auch bei der Haferstärke als Beimischung zum blauen Farbenton deutlich erkennbar ist; in II. schliesst sich an die braune Jodreaction der Haferstärke sofort die blaue Farbennuance an. Da der hier verwendete Pankreasextract nachweisbar schwächer wirksam war (wie aus späteren Versuchen hervorgeht) als die sonst verwendeten Extracte, gewinnt die bereits ausgesprochene Vermuthung an Wahrscheinlichkeit, dass — offenbar nur kurze — Erythrodextrinstadien, wie sie der Reis- und der Haferstärke eigen zu sein

scheinen, erst bei der Einwirkung schwacher Extracte zum Vorschein kommen, stärkerer Fermentgehalt wandelt das Erythrodextrin der genannten Stärkearten dann eben so rasch um, dass das erste Auftreten unvollständiger Stärkeverdauung sofort durch das Auftreten der blauen Jodreaction angezeigt wird. Die lösliche Stärke wird überall dort, wo Reis- und Haferstärke deutliche Jodreaction erkennen lassen, noch in doppelter Concentration bis zu Producten verändert, die mit Jod nicht mehr reagiren; auch bei viel höherer Concentration tritt erst eine ganz schwach positive Jodreaction auf, deren Intensität mit der Steigerung der Concentration (auf das 3—4 fache) kaum zunimmt. Während Reis- und Haferstärke schon bei bJodreaction erkennen lassen, kommt bei der löslichen Stärke (trotz doppelt so stark gewählter Concentration) erst in f eine schwache Andeutung der Jodreaction zu Stande.

III.

Bei zusammenfassender Betrachtung aller Versuche ergiebt sich übereinstimmend, dass nach dem Ausfall der Jodreaction beurtheilt, eine sehr grosse Verschiedenheit innerhalb der untersuchten Stärkearten vorhanden ist. Hafer- und Reisstärke werden am schwersten von der Diastase angegriffen, dann folgt die Weizenstärke, welche ihrem Verhalten nach der Reisstärke näher steht als der leicht angreifbaren Maisstärke und dann folgt die lösliche Stärke. Aus den eingangs angeführten Gründen wurde die Kartoffelstärke nicht mit zum Vergleiche herangezogen; doch darf aus anderen Untersuchungen geschlossen werden, dass sie gleichfalls sehr leicht bis zu Achroodextrin abgebaut wird und in der oben angeführten Reihe zwischen Mais und löslicher Stärke zu stellen wäre. Die beim Abbau auftretenden Farbenreactionen mit Jodlösung sind bis zu einem gewissen Grade (vergleichsweise) für die einzelnen Stärken charakteristisch. Bei der Reis- und Haferstärke verräth sich der unvollständige Abbau (in Bezug auf die mit Jod reagirenden Producte) durch meist sofort einsetzende Blaufärbung, während die Weizenstärke in annähernd denselben und etwas höheren Concentrationen stets Rothfärbung mit Jod aufweist, die durch ein langes Stadium aufsteigender Concentration erhalten bleibt, d. h. also es wird mit Zunahme der Concentration immer noch Stärke verändert, aber nicht weiter als bis zum Erythrodextrin, während bei der Reis- und Haferstärke mit Zunahme der Stärkemenge stets auch zunehmend mehr gänzlich unveränderte Stärke zurückbleibt. Maisstärke wurde in allen Versuchen sehr leicht dextrinisirt. Kleine Zunahmen der Stärkemengen, welche unter Einwirkung derselben Fermentmenge bei den anderen Stärkearten bereits deutliche Ausschläge in der Farbenreaction veranlassen, erwiesen sich bei der Maisstärke ohne erheblichen Einfluss auf die Intensität der einmal erhaltenen Jodreaction. Dasselbe gilt in besonderem Maasse von der löslichen Stärke. In hier nicht besonders aufgeführten Versuchsreihen wurde ermittelt, dass dieselbe Pankreasextractmenge, welche von anderen Stärkearten Centigramme abbaut, von der löslichen Stärke oft ebensoviele Decigramme bis zum Verschwinden der Jodreaction verändert. Diese Leichtigkeit der Dextrinisirung kann nicht Wunder nehmen; die lösliche Stärke stellt eben keine echte Stärke



mehr dar[1]); der chemische Process, der die Stärke in die lösliche Form umwandelt, beraubt sie offenbar eines Theiles ihrer physikalischen Eigenschaften und das diastatische Ferment findet sozusagen leichtere Arbeit vor.

Mit Ausnahme der Weizenstärke, für die rasche Umwandlung durch Diastase zu Erythrodextrin und langsamer Abbau des Erythrodextrin charakteristisch zu sein scheint, ist das Auftreten einer Erythrodextrinstufe bei den anderen Stärkearten wahrscheinlich von der Beschaffenheit der einwirkenden Diastase und vielleicht auch von der Concentration der Stärkelösung abhängig. Besonders schwierig sind diese Verhältnisse bei der löslichen Stärke zu beurtheilen, bei der unter sonst genau gleichen Verhältnissen die zuerst auftretende Jodreaction bald mit einem schwach blauen Farbentone einsetzt, dessen Intensität erst bei starker Concentrationszunahme sich steigert, bald ganz zarte rosa Farbentöne aufweist.

IV.

War durch die vorangehenden Versuche mit Sicherheit eine Verschiedenheit der Geschwindigkeit im Abbau verschiedener Stärkearten innerhalb der mit Jod reagirenden Spaltstücke festgestellt, so folgte daraus noch nicht mit Nothwendigkeit, dass auch im physiologischen Endeffect der Diastasewirkung, in der Bildung von assimilirbarem, diffusiblem Kohlehydrat diese Verschiedenheit in der gleichen Weise zum Ausdrucke komme. Die Vorgänge, welche sich von der Bildung der mit Jod nicht mehr reagirenden Dextrine bis zum ersten Auftreten des Zuckers (Maltose beziehungsweise Dextrose) abspielen, entziehen sich bisher trotz zahlreicher darauf gerichteter Untersuchungen fast vollständig unserer Kenntniss. Die Verschiedenheiten, welche sich auf dem Wege vom Abbau des complexen Stärkemoleküls der verschiedenen Stärkearten bis zum Achroodextrin geltend machen, können in anderem Sinne auf dem Wege vom Achroodextrin bis zum Zucker sich abspielen. Aus diesen Erwägungen ergab sich die Nothwendigkeit, die unter der Einwirkung von Diastase aus den verschiedenen Stärkearten gebildeten Zuckermengen einer vergleichenden Untersuchung zu unterziehen.

Es wurde zunächst von denselben Stärkelösungen ausgegangen, welche zu den beschriebenen Versuchen gedient hatten. Eine abgemessene Menge derselben (mit genau bekanntem Stärkegehalte) wurde mit Pankreasextract und ausreichend Toluol versetzt, 1—3 Tage bei Bruttemperatur digerirt und nachher die gebildete Traubenzuckermenge bestimmt. Es sei hier gleich vorweggenommen, dass in diesen sehr verdünnten Lösungen bei Reis-, Weizen- und Maisstärke nach der Digestion die erhaltenen Traubenzuckermengen, meist mit nur geringen Schwankungen dem Traubenzuckerwerthe der Ausgangslösung entsprachen. Als Beispiele solcher Versuche seien folgende angeführt:

1) Vergleicht man die Blaufärbung, welche lösliche Stärke in verdünnter Lösung mit Jod giebt, mit jener anderer Stärkearten, so ist eine deutliche Differenz im Farbentone unverkennbar; derselbe hat bei der löslichen Stärke eine rothe Beimischung; es gelingt nicht, durch Verdünnung irgend einer Stärkelösung denselben Farbenton mit Jod zu erzeugen, den die lösliche Stärke aufweist.



Versuch IX.

Von den in Versuch Nr. II benutzten Stärkelösungen werden 111 ccm Mais-, 89 ccm Weizen-, 60 ccm Reis-Stärkelösung (entsprechend dem gleichen Zuckergehalt von 0,0678 g) mit 25 ccm Pankreasextract und Toluol versetzt und durch 40 Stunden im Thermostaten digerirt; dann wurde der grösste Theil des Toluols im Wasserbade verjagt, die Flüssigkeit zur Entfernung von Eiweiss (aus dem Pankreasextract) unter Zusatz von einigen Tropfen Essigsäure aufgekocht, auf ein bestimmtes Volumen gebracht, filtrirt und der Zucker nach Pavy bestimmt.

Es fanden sich für die:

Maisstärke:	Volumen 112 ccm;	verbraucht für 20 ccm	Pavy 16,2 ccm	= 0,0691 g	Zucker
Weizenstärke:	„ 90 „	„ „ 20 „	„ 13,2 „	= 0,0681 g	„
Reisstärke:	„ 75 „	„ „ 20 „	„ 10,9 „	= 0,0688 g	„

Der Stärkegehalt der Ausgangslösungen entsprach 0,0678 g Zucker, es findet sich also alle Stärke als Traubenzucker wieder.

Versuch X.

100 ccm Weizenstärkelösung (Zuckerwerth = 0,0955 pCt.) werden mit 25 ccm Pankreasextract + Toluol versetzt und nach 60 Stunden bei Bruttemperatur digerirt. Bei Einhaltung desselben Verfahrens wie im voranstehenden Versuche wurden wiedergefunden 0,0947 g Traubenzucker.

Es fiel nur auf, dass in genau unter denselben Bedingungen durchgeführten Versuchen d. h. bei ebenso starker Verdünnung der Lösung und ebenso langer Digestion, Haferstärkelösungen einen stets geringeren Zuckerwerth lieferten als er jenem der Ausgangslösung entsprach.

Versuch XI.

2 Proben von je 100 ccm Haferstärkelösung (Zuckerwerth = 0,08527 pCt.) werden mit 20 ccm Pankreasextract + Toluol versetzt, die eine Probe 24 Stunden, die andere 46 Stunden im Brutschrank gehalten.

In Probe I findet sich eine Reduction entsprechend 0,0583 g Traubenzucker. In Probe II entsprechend 0,06541 g Traubenzucker, während in 100 ccm der Lösung dem Stärkegehalte entsprechen 0,085 g.

Versuch XII.

140 ccm derselben Haferstärkelösung werden mit 10 ccm frischem Pankreasextract + Toluol durch 76 Stunden bei 39° digerirt.

Die gefundene Reduction entspricht 0,0751 g Traubenzucker, während enthalten sein sollen 0,119 g.

Versuch XIII.

50 ccm einer frischen Haferlösung (Zuckerwerth = 0,08148 pCt.) werden mit 5 ccm Pankreasextract + Toluol durch 63 Stunden im Brutschrank gehalten. Der gefundene Reductionswerth entspricht 0,0358 g Zucker (gegen 0,0407 g in der verwendeten Flüssigkeitsmenge).

Wurden concentrirtere Lösungen, beziehungsweise Kleister verwendet, so zeigte sich auch bei anderen Stärkearten ein Zurückbleiben des gefundenen Trauben-Zuckerwerthes gegenüber jenen des Stärkegehaltes.



Versuch XIV.

0,5 g Haferstärke werden mit 200 ccm Wasser verkleistert. Zuckergehalt nach Inversion **0,244** pCt.

50 ccm dieses Kleisters werden mit 5 ccm Pankreasextract + Toluol versetzt und durch 52 Stunden im Thermostaten gehalten.

Die Reduction der Flüssigkeit entspricht **0,0988** g Traubenzucker, während enthalten sein sollen **0,122** g.

Versuch XV.

Parallelversuch zu No. XIV.

0,5 g Kartoffelstärke werden mit 200 ccm Wasser verkleistert. Volumen nach der Bereitung 172 ccm. Zuckergehalt nach der Inversion = **0,244** pCt.

50 ccm des Kleisters + 5 ccm Pankreasextract + Toluol 52 Stunden bei 38° digerirt. Gefundene Reduction entspricht **0,1052** g Traubenzucker, während 50 ccm des Kleisters entsprechen **0,122** g.

Hier erfolgt auch bei der Kartoffelstärke ein Zurückbleiben des endgültigen Reductionswerthes; erwägt man, dass beim Abbau der Stärke aus den Dextrinen erst Maltose und dann Traubenzucker gebildet wird, dass das Reductionsvermögen der Maltose geringer ist als jenes des Traubenzuckers, so ist dieser Befund nicht befremdend.

Immerhin erschien aber das Verhalten der Haferstärke für jene Concentrationen, in denen die übrigen Stärkearten bis zum Traubenzucker gespalten werden, der Beachtung werth. Da das Auftreten einer anderen Zuckerart mit geringem Reductionsvermögen von vornherein nicht auszuschliessen war, sollte erst die Natur des gebildeten Zuckers untersucht werden. Für diesen Zweck erschien es aus verschiedenen Gründen erspriesslicher, von Stärke in Substanz und von grösseren Mengen auszugehen.

V.

Versuch XVI.

3 g feingepulverte Haferstärke wurde mit 30 ccm Pankreasextract und 50 ccm Wasser + Toluol versetzt und 4 Tage bei 38° digerirt; dann wurde die Flüssigkeit zur Abscheidung der ungelösten Stärke centrifugirt, vom Bodensatze abgegossen, zur Fällung des Eiweisses unter Zusatz von wenig Essigsäure aufgekocht und filtrirt. Die klare Flüssigkeit, welche keine Jodreaction aufwies, wurde polarisirt und ergab eine Rechtsdrehung von 5° 20 Minuten, (entsprechend einem Traubenzuckergehalt von **5,07** pCt.)

10 ccm der Flüssigkeit wurden mit Wasser auf 100 ccm verdünnt und mit Pavy-scher Lösung titrirt; für 20 ccm dieser Lösung wurden verbraucht 4,9 ccm, entsprechend einem Traubenzuckergehalte von **2,06** pCt.

Es war also eine Zuckerart vorhanden, welche bei geringem Reductionsvermögen eine starke Rechtsdrehung aufwies. Der Rest der ursprünglichen Flüssigkeit wurde zur Darstellung des Osazons benützt.

Nach Zusatz von entsprechenden Mengen Phenylhydrazin und Essigsäure wurde die Mischung $1^1/_2$ Stunden im Wasserbade gekocht; es schied sich eine geringe Menge eines Osazons ab, von dem heiss abfiltrirt wurde; bei Erkalten erstarrte die Flüssigkeit zu einem Krystallbrei, der mikroskopisch aus zahlreichen kleinen, langen, einzelnen Nadeln, zum Theil auch plattenförmigen Nadeln bestand. Nach mehrmaligem Um-



krystallisiren wurde eine Bestimmung des Schmelzpunktes vorgenommen; derselbe ergab sich zu 204—205⁰.

Nach der Art der Darstellung, dem mikroskopischen Aussehen und dem Schmelzpunkt lag also Maltosazon vor.

Zur weiteren Klarstellung der vorliegenden Zuckerart wurde im folgenden Versuche eine Säurespaltung vorgenommen.

Versuch XVII.

5 g Haferstärke werden mit 50 ccm Pankreasextract + 50 ccm Wasser + Toluol versetzt und $4^1/_2$ Tage im Brutschrank digerirt. Nachher centrifugirt etc. wie im voranstehenden Versuche.

Polarisation der Flüssigkeit ergiebt: + 9⁰ 35 Minuten; auf Traubenzucker berechnet = **9,04** pCt.

10 ccm der Flüssigkeit werden mit H_2O auf 200 ccm verdünnt; zur Reduction von 20 ccm Pavy'scher Lösung verbraucht 9,3 ccm; entsprechend **2,15** pCt. Traubenzucker (auf die ursprüngliche Lösung berechnet).

25 ccm der ursprünglichen Lösung werden mit 2 ccm HCl (specifisches Gewicht 1,124) durch 3 Stunden bei aufgesetztem Kühlrohr erhitzt, mit KOH neutralisirt und auf 30 ccm gebracht. Polarisation ergiebt jetzt (unter Berücksichtigung der Verdünnung) **3,9** pCt. Traubenzucker. 12 ccm der Spaltungsflüssigkeit (entsprechend 10 ccm der Ausgangslösung) werden mit H_2O auf 200 ccm verdünnt; für 20 ccm Pavy'scher Lösung verbraucht 5,25 ccm, entsprechend **3,8** pCt. Traubenzucker.

Die vor der Spaltung stark differirenden Werthe von Polarisation und Titration decken sich also völlig nach der Spaltung; demnach ist die Gegenwart von Maltose mit Sicherheit erwiesen, (der höchstens noch Traubenzucker beigemicht sein kann).

Ein zweiter[1]), in derselben Weise durchgeführter Versuch lieferte das gleiche Resultat:

	Vor der Spaltung:	Nach der Spaltung:
Polarisation:	**7,2** pCt. als Traubenzucker berechnet	**2,8** pCt.
Titration:	**1,19** „ „ „ „	**2,75** „

Damit ist also erwiesen, dass bei der Einwirkung der Diastase auf Haferstärke vorwiegend Maltose gebildet wird, zugleich finden damit die erwähnten Befunde befriedigende Erklärung. Während eben bei den anderen Stärkearten in verdünnten Lösungen bei genügend langer Dauer der Fermenteinwirkung das Maltosestadium ein vorübergehendes ist und nur Traubenzucker aufgefunden wird, erscheint bei der Haferstärke auch in verdünnten Lösungen und bei langdauernder Fermentwirkung als Endproduct vorwiegend Maltose. Sollte also ein quantitativer Vergleich der gebildeten Zuckermengen bei der Diastasirung der verschiedenen Stärkearten durchgeführt werden, so war eine quantitative Bestimmung von Maltose + Traubenzucker nothwendiges Erforderniss.

1) Zur Sicherstellung, ob bei der Einwirkung von Diastase auf andere Stärkearten keine andere Zuckerart wie Maltose und Dextrose gebildet wird, wurde das gleiche Verfahren auch auf Kartoffel-, Reis-, Weizen- und Maisstärke ausgedehnt; es ergaben sich dieselben Resultate, d. h. die vor der Spaltung wesentlich differirenden Zahlen für Polarisation und Titration fielen nach der Spaltung zusammen; nur die erhaltenen absoluten Zahlen standen zueinander in verschiedener Relation.



Methodisches. Die Bestimmung von Maltose und Traubenzucker nebeneinander wurde durch Berechnung aus dem Ergebniss der Polarisation und der Titration vorgenommen. Bezeichnet x die Procentmenge des in der Lösung vorhandenen Traubenzuckers, y jene der Maltose, so bestehen die Gleichungen:

$$x + \frac{1,38}{0,525} y = a$$

$$x + r y = b$$

worin a = die aus der Drehung berechnete Procentmenge an Traubenzucker
b = „ „ „ Titration „ „ „ „
r = der Reductionscoefficient wasserfreier Maltose
138 = die specif. Drehung der Maltose
52,5 = „ „ „ des Traubenzuckers.

Da zur Titration Pavy'sche Lösung[1]) benützt wurde, war die Bestimmung des Reductionscoefficienten der Maltose erforderlich.

Bestimmung des Reductionscoefficienten der Maltose.

Maltosehydrat (von Kahlbaum bezogen) wurde aus Alkohol, dem etwas Wasser zugesetzt war, umkrystallisirt, die erhaltenen Krystalle mit Methylalkohol gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet.

a. 0,3114 g dieser Kristalle (entsprechend 2,958 g wasserfreier Maltose) wurden in 100 ccm Wasser gelöst; von dieser Lösung wurden zur Reduction von 20 ccm Pavy'scher Lösung verbraucht 7,45 ccm; daraus berechnet sich

$$r = 45,37.$$

b. 0,244 g Maltosehydrat (entsprechend 2,318 g wasserfreier Maltose) werden in 100 ccm H_2O gelöst; zur Reduction von 20 ccm Pavy'scher Lösung werden verbraucht 9,55 ccm; daraus berechnet sich

$$r = 45,17;$$

Mittel aus beiden Bestimmungen 45,27.

Die Gleichungen lauten also $\begin{cases} x + 2,6285\, y = a \\ x + 0,4527\, y = b \end{cases}$ woraus sich ergiebt:

$$y \text{ pCt.} = \frac{a - b}{2,1758} \qquad x \text{ pCt.} = \frac{2,6285\, b - 0,4527\, a}{2,1758}$$

Um die Genauigkeit zu ermitteln, mit welcher sich Maltose und Traubenzucker auf diese Weise nebeneinander bestimmen lassen, zugleich als Prüfung auf die Richtigkeit der Constanten in den Gleichungen, wurde ein Versuch mit abgewogenen Mengen von Maltose und Traubenzucker ausgeführt:

1,3504 g Maltosehydrat (entsprechend 1,2828 wasserfreier Maltose) und 0,565 g wasserfreier Traubenzucker werden zusammen in 100 ccm Wasser gelöst. Beobachtete Drehung: 4° 8′ entsprechend 3,9365 pCt. Traubenzucker, 10 ccm der Lösung auf 100 ccm verdünnt; davon werden zur Reduction von 20 ccm Pavy verbraucht 8,75 ccm, entsprechend 1,1428 pCt. Traubenzucker.

---

1) Die von mir benützte Pavy'sche Lösung enthielt Ammoniak von 25 pCt., nicht von 30 pCt., wie vorgeschrieben; für die Titration der Dextrose macht dies keinen Unterschied, wie ich mich durch Titration von Traubenzuckerlösungen mit bekanntem Gehalt überzeugte.



Die Auflösung der Gleichungen $\left\{\begin{array}{l} x + 2{,}6285\,y = 3{,}9365 \\ x + 0{,}4527\,y = 1{,}1428 \end{array}\right\}$ ergiebt für y = 1,283 pCt. Maltose, für x = 0,5616 pCt. Traubenzucker. Die Resultate sind also sehr genau; in diesem Falle wurde Maltose genau wiedergefunden, beim Traubenzucker beträgt der Fehler 0,6 pCt.

Um in den Digestionsflüssigkeiten die Zuckerbestimmung genau durchzuführen, war sowohl die Beseitigung der Dextrine sowie der im zugesetzten Pankreasextract enthaltenen Eiweisskörper nöthig. Vorversuche ergaben, dass bei den zur Verwendung kommenden Flüssigkeitsmengen (höchstens 60 ccm) beiden Forderungen durch Fällung mit dem $6^1/_2$—8 fachen Volumen absoluten Alkohols in befriedigender Weise genügt wurde; dabei schien mir die zur Sicherung der Antisepsis den Proben zugesetzte Toluolmenge (durchgehends 10 ccm) bei der nachträglichen Alkoholfällung die Abscheidung der Dextrine günstig zu beeinflussen. Im Einzelnen gestaltete sich das Verfahren dann folgendermaassen: Eine abgewogene Menge Stärke wurde in einem Erlmeyer-Kolben mit 50 ccm Wasser und 10 ccm Pankreasextract (oder auch mit 30 ccm H_2O und 20 ccm Pankreasextract) versetzt, dazu 10 ccm Toluol gegeben, der Kolben mit einem Wattebausch verschlossen, in den Brutkasten gestellt und von Zeit zu Zeit geschüttelt, um die am Boden haftende Stärke aufzurühren. Nach Ablauf der Digestion wurde der Inhalt der Kölbchen quantitativ (mit absolutem Alkohol) in einen Maasscylinder übertragen und unter Umrühren mit einem langen Glasstabe mit absolutem Alkohol auf 400 aufgefüllt. Der Niederschlag wurde nun mindestens zwei Stunden absitzen gelassen und nachher so lange filtriert, bis das Filtrat völlig klar war. Vom Filtrate[1]) wurde eine bestimmte Menge in eine Porzellanschale abgemessen, unter Zusatz von wenigen Tropfen verdünnter Essigsäure auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen (etwa 5—8 ccm) eingeengt und der Inhalt der Schale mit destillirtem Wasser quantitativ in ein Maasskölbchen (50 ccm) gebracht. Das Kölbchen wurde dann 6 bis 12 Stunden auf Eis gestellt und dann erst filtrirt. Im Filtrate wurde die Drehung bestimmt und nach passender Verdünnung die Titration vorgenommen. Aus den so erhaltenen Zahlen erfolgte die Berechnung in der angegebenen Weise.

Versuch No. XVII.

Je 2 g Hafer-, Mais- und Reisstärke werden mit je 10 ccm Pankreasextract + 50 ccm H_2O + 10 ccm Toluol versetzt, 69 Stunden bei 38° digerirt, dann gleichzeitig dem Brutschrank entnommen und verarbeitet.

a) Haferstärke:

Quantitative Ueberführung in einen Maasscylinder, Fällung mit absolutem Alkohol (Volumen 400 ccm), Filtriren nach 2 stündigem Absitzen in der Kälte. Vom Filtrate werden 150 ccm auf ein kleines Volumen eingedampft, unter Zusatz von zwei Tropfen verdünnter Essigsäure, die eingeengte Flüssigkeit mit destillirtem Wasser in ein Maasskölbchen von 50 ccm gebracht und bis zur Marke aufgefüllt, über Nacht im Eiskasten stehen gelassen, dann filtrirt, bis das Filtrat völlig klar war (was lange Zeit beansprucht). Beobachtete Drehung: 2° 50′ entsprechend 2,698 pCt. Traubenzucker. Titration: 10 ccm der Flüssigkeit werden auf 50 ccm verdünnt; für 20 ccm Pavy verbraucht 6,6 ccm entsprechend 0,7572 pCt. (auf ursprüngl. Flüssigkeit berechnet).

1) Bei der Berechnung auf das Gesammtvolumen wurde der Niederschlag in das Volumen miteinbezogen; wie ich an anderer Stelle auseinandergesetzt habe (Hofmeister's Beiträge. V. S. 324), bedingt dieses Verfahren gewiss keinen grösseren Fehler als das Auswaschen eines colloiden Niederschlags, vorausgesetzt, dass dessen Masse im Verhältniss zum Gesammtvolumen genügend klein ist.



Aus den gewonnenen Zahlen berechnet sich für

Maltose = **0,892** pCt. oder im Gesammtvolumen: **1,189** g,
Dextrose = **0,352** pCt. " " " : **0,47** g.

b) Maisstärke:

Ausführung wie in a) unter Einhaltung derselben verarbeiteten Volumina. Beobachtete Drehung: 2° 40′ entsprechend 2,5396 pCt. Titration: 10 ccm auf 50 verdünnt: für 20 Pavy verbraucht 5,95 ccm entsprechend 0,8403 pCt. Dextrose.

Maltose = **0,781** pCt.; im Gesammtvolumen **1,04** g,
Dextrose = **0,486** pCt.; " " **0,648** g.

c) Reisstärke:

Ausführung wie in a). Beobachtete Drehung: 0° 55′ entsprechend 0,873 pCt. Dextrose. Titration: 15 ccm auf 30 verdünnt, für 20 ccm P.L. verbraucht 7,1 ccm entsprechend 0,2816 pCt. Dextrose.

Maltose = **0,2718** pCt.; im Gesammtvolumen **0,362** g,
Dextrose = **0,1586** pCt.; " " **0,211** g.

Aus diesen Resultaten geht hervor, dass eine weitgehende Verschiedenheit in den Endproducten der verglichenen Stärkearten vorhanden ist, und zwar wird die Reisstärke unter den gleichen Bedingungen wie Hafer- und Maisstärke in viel geringerem Ausmaasse sacharificirt. Hafer- und Maisstärke werden anscheinend vollständig sacharificirt (2 g der verwendeten Haferstärke entsprechen nach ausgeführten Bestimmungen etwa 1,76 g Dextrose, 2 g Maisstärke etwa 1,8 g Dextrose), jedoch überwiegt beim Hafer die Menge der gebildeten Maltose. Die weiteren Verhältnisse sollen zusammenfassend mit den Resultaten der nächsten Versuche besprochen werden.

Versuch No. XIX.

Je 2 g Hafer-, Weizen- und lösliche Stärke werden mit 10 ccm Pankreassecret (demselben, der im Versuche XVIII zur Verwendung gelangte) + 50 ccm H_2O + 10 ccm Toluol durch 63 Stunden im Brutschrank digerirt und dann gleichzeitig verarbeitet.

a) Haferstärke:

Verarbeitung in allen Einzelheiten wie im vorigen Versuch (400 ccm Gesammtvolumen, vom Filtrat 150 ccm eingedampft, Rückstand auf 50 ccm gebracht). Beobachtete Drehung: 2° 50′ entsprechend 2,698 pCt. Dextrose. Titration: 10 ccm auf 50 verdünnt. Verbraucht 6,6 ccm für 20 P.L. entsprechend 0,7572 pCt.

Maltose = **0,892** pCt.; im Gesammtvolumen **1,189** g,
Dextrose = **0,353** pCt.; " " **0,47** g.

Die absolute Uebereinstimmung dieses Versuches mit jenem in XVIIIa ist bemerkenswerth.

b) Weizenstärke.

Ausführung wie in a). Polarisation ergiebt 2° 46′ entsprechend 2,635 pCt. Dextrose. Titration: 10 ccm auf 50 verdünnt; für 20 ccm P.L. verbraucht 6,25 ccm entsprechend 0,8 pCt. Dextrose.



Maltose = **0,843** pCt.; im Gesammtvolumen **1,124** g,
Dextrose = **0,418** pCt.; „ „ **0,557** g.

c) Lösliche Stärke.

Polarisation: 0° 55′ entsprechend 0.873 pCt. Dextrose. Titration: 10 ccm auf 20 ccm verdünnt, für 20 ccm P.L. verbraucht 5,0 ccm entsprechend 0,4 pCt. Dextrose.

Maltose = **0,217** pCt.; im Gesammtvolumen **0,289** g,
Dextrose = **0301** pCt.; „ „ **0,401** g.

Auch aus diesem Versuche geht die Verschiedenheit der einzelnen Stärkearten in Bezug auf die absolute und relative Menge der erhaltenen Zuckerarten hervor. Auffallender Weise zeigt die lösliche Stärke eine viel geringere Sacharification als die Weizen- und Haferstärke. Weizenstärke wird unter den gewählten Versuchsbedingungen auch vollständig umgewandelt, jedoch findet sich auch hier weniger Maltose als bei der Haferstärke. Wie aus dem Vergleiche der Digestionsdauer bei den Haferstärkeversuchen in Versuch XVIII und XIX hervor geht, waren trotz kürzerer Digestionszeit (63 Stunden) in Versuch XIX (gegen 69 Stunden in Versuch XVIII) genau die gleichen Mengen Maltose + Dextrose gebildet worden; die 2 g Haferstärke waren also vor Abschluss der Digestionszeit bereits völlig sacharificirt; daher kann die Schnelligkeit der Zuckerbildung für die Haferstärke mit jener der Mais- und Weizenstärke nicht ohne Weiteres verglichen werden, weil bei diesen das Ferment noch weiter einwirken konnte, während bei jener die ganze zum Versuche angewandte Stärkemenge schon verzuckert war. Eine Aufklärung dieses Verhältnisses liess sich von einem kurzdauernden Digestionsversuch erwarten.

Versuch XX.

Es wurden daher je 2 g Hafer-, Mais- und Weizenstärke mit 10 ccm desselben Pankreasextractes + 50 ccm H_2O + Toluol versetzt und $6^1/_2$ Stunden bei 38° digerirt.

a) Haferstärke.

Ausführung wie früher. Polarisation: 1° 50′ entsprechend 1,746 pCt. Dextrose. Titration: 20 ccm auf 40 ccm verdünnt; für 20 ccm P.L. verbraucht 5,4 ccm entsprechend 0,3703 pCt. Dextrose.

Maltose = **0,6322** pCt.; im Gesammtvolumen **0,843** g,
Dextrose = **0,084** pCt.; „ „ **0,11** g.

b) Maisstärke.

Polarisation: 1° 0′ entsprechend 0,9523 pCt. Dextrose. Titration: 10 ccm auf 20 ccm verdünnt; für 20 ccm P.L. verbraucht 8,25 ccm entsprechend 0,2424 pCt. Dextrose.

Maltose = **0,326** pCt.; im Gesammtvolumen **0,434** g,
Dextrose = **0,094** pCt.; „ „ **0,126** g.



c) Weizenstärke.

Polarisation: 1° 30′ entsprechend 1,4285 pCt. Dextrose. Titration: 20 ccm auf 40 ccm verdünnt, für 20 ccm P.L. verbraucht 5,7 ccm entsprechend 0,3508 pCt. Dextrose.

Maltose = **0,495** pCt; im Gesammtvolumen **0,660** g,
Dextrose = **0,126** pCt.; „ „ **0,168** g.

d) Glykogen [1]).

Aus diesem Versuche geht deutlich hervor, dass die Differenz in der Schnelligkeit der Zuckerbildung und der Menge der gebildeten Zuckerarten bei der Hafer-, Mais- und Weizenstärke in der That viel grösser ist, als es nach dem Ausfall von Versuch XVIII und XIX den Anschein hat. Bei derselben kurzen Digestionszeit wird von der Maisstärke nur etwa die Hälfte, von der Weizenstärke etwa $^3/_4$ soviel Stärke verzuckert wie von der Haferstärke; dabei ist die bei der Haferstärke gebildete Traubenzuckermenge am kleinsten, etwa $^1/_8$ der gebildeten Maltosemenge, bei der Maisstärke und Weizenstärke ungefähr $^1/_4$ der Maltosemenge.

Das Verhältniss zwischen Bildung der Maltose und des Traubenzuckers erhellt auch deutlich aus folgender Versuchsreihe.

Versuch No. XXI.

Je 4 g Hafer-, Mais- und löslicher Stärke werden mit 10 ccm Pankreasextract + 50 H_2O + 10 ccm Toluol durch 47 Stunden bei 38° digerirt.

a) Haferstärke.

Verarbeitung wie früher. Polarisation: 5° 20′ entsprechend 5,079 pCt. Dextrose. Titration: 10 ccm auf 100 ccm verdünnt; für 20 ccm P.L. verbraucht 7,75 ccm entsprechend 1,290 pCt. Dextrose.

Maltose = **1,74** pCt.; im Gesammtvolumen **2,32** g,
Dextrose = **0,502** pCt.; „ „ **0,668** g.

In diesem Versuche wurde zur Prüfung auf die Richtigkeit des erhaltenen Resultates eine Säurespaltung der Digestionsflüssigkeit durchgeführt, um die Berechnung der Maltose und Dextrose aus der Reduction vor und nach der Spaltung vorzunehmen.

25 ccm der aus der Fällung mit Alkohol etc. hervorgegangene Lösung wurden mit 2,2 ccm HCl durch 3 Stunden im Wasserbade gekocht, mit KOH neutralisirt und auf 30 ccm aufgefüllt. 12 ccm dieser Spaltungsflüssigkeit (entsprechend 10 ccm der Ausgangslösung) wurden auf 100 ccm verdünnt; für 20 ccm P.L. wurden verbraucht 4,5 ccm, entsprechend **2,22** pCt. Dextrose. Unter Berücksichtigung des Umstandes, dass (nach Herzfeld) aus 100 Theilen Maltose bei der Säurespaltung nur 98,6 Theile Glykose entstehen, ergeben sich die Gleichungen $\begin{cases} x + 0{,}986\ y = 2{,}22. \\ x + 0{,}4527\ y = 1{,}29. \end{cases}$

1) Hier wurde ein Versuch mit Glykogen angeschlossen, um die Schnelligkeit der Verzuckerung im Vergleiche zur Stärke zu messen. 1 g Glykogen lieferte 0,3011 g Maltose und 0,160 g Dextrose. Da leider der Rest des verwendeten Präparates zu einer Wasser- und Aschebestimmung nicht hinreichte, kann über die absolute Grösse der Umwandlung nichts ausgesagt werden; jedenfalls aber lassen die Zahlen eine sehr rasche Umwandlung mit relativ grosser Dextrosebildung vermuthen.



Daraus y (Maltose) = **1,74** pCt., x (Dextrose) = **0,50** pCt., also völlig mit den auf anderem Wege erhaltenen Zahlen übereinstimmend.

b) Maisstärke.

Polarisation: 4° 56 Min. entsprechend 4,698 pCt. Dextrose. Titration: 10 ccm auf 100 ccm verdünnt; für 20 ccm P. L. verbraucht 6,1 ccm entspr. 1,639 pCt. Dextrose.

Maltose = **1,405** pCt.; im Gesammtvolumen **1,873** g
Dextrose = **1,00** pCt.; „ „ **1,337** g

c) lösliche Stärke.

Polarisation: 2° 23 Min. entsprechend 2,269 pCt. Dextrose. Titration: 10 ccm auf 50 ccm verdünnt; für 20 ccm P. L. verbraucht 6,75 ccm entspr. 0,7407 pCt. Dextrose.

Maltose = **0,702** pCt.; im Gesammtvolumen **0,936** g
Dextrose = **0,4226** pCt.; „ „ **0,563** g

Zur besseren Uebersicht folgt eine Tabelle aller, mit Zusatz von 10 ccm desselben Pankreasextractes ausgeführten Versuche.

Versuchs-No.	Menge und Art der Stärke	Digestions-dauer	Gebildete Menge Maltose g	Gebildete Menge Dextrose g
XX.	2 g Haferstärke	6½ Stunden	0,843	0,11
	2 g Weizenstärke		0,660	0,168
	2 g Maisstärke		0,434	0,126
XVIII.	2 g Haferstärke	69 Stunden	1,189	0,47
	2 g Maisstärke		1,04	0,648
	2 g Reisstärke		0,362	0,21
XIX.	2 g Haferstärke	63 Stunden	1,189	0,47
	2 g Weizenstärke		1,124	0,557
	2 g lösl. Stärke		0,289	0,401
XXI.	4 g Haferstärke	47 Stunden	2,32	0,669
	4 g Maisstärke		1,873	1,337
	4 g lösl. Stärke		0,936	0,563

Es ergiebt sich also — besonders unter Berücksichtigung des Versuches mit kurzer Digestionsdauer — dass die Haferstärke bei weitem am schnellsten zu einfachem Kohlehydrat abgebaut wird, dann folgt mit abnehmender Schnelligkeit die Weizen-, Mais-, Lösliche und Reisstärke. Rechnet man die erhaltenen Maltosemengen in Traubenzucker um (1 g Maltose liefert 1,0526 g Traubenzucker) und berechnet aus der Summe des entstandenen Traubenzuckers die Menge der umgewandelten Stärke, so findet man, dass bei genügend langer Einwirkung der Diastase (Versuch XVIII, XIX, auch XXI) Hafer-, Weizen- und Maisstärke restlos verzuckert werden, während bei Reis- und löslicher Stärke unter denselben Bedingungen weniger als 50 pCt. der zur Verfügung stehenden Stärke in Zucker übergeführt werden (2 g Haferstärke enthalten annähernd 1,54 g Stärke, 2 g Maisstärke 1,57 g, 2 g Weizenstärke 1,56 g Stärke[1]). Bei

1) Die hier angegebenen Zahlen beziehen sich auf nicht getrocknete Stärke, wie sie zu den Versuchen verwendet wurde. Die Bestimmung des Stärkegehaltes wurde natürlich in getrockneten Präparaten vorgenommen.

der löslichen Stärke ist die langsame Umwandlung besonders auffallend; darüber soll noch in nachfolgenden Versuchen Näheres ausgeführt werden. Wie schon oben erwähnt, praevalirt bei der Haferstärke die Maltose als Endproduct in ausgesprochener Weise; auch aus Versuch XXI ist dies deutlich zu ersehen, indem bei der Haferstärke noch nicht 30 pCt, der Maltose als Traubenzucker erscheinen, während unter gleichen Umständen bei der Maisstärke 65—75 pCt., bei der löslichen Stärke ca. 60 pCt. (im Versuch XIX sogar mehr als 100 pCt.) der Maltosemenge als Traubenzucker auftreten. Bei der löslichen Stärke scheint die Abspaltung des Traubenzuckers besonders leicht stattzufinden, ohne dass die absoluten Zahlen eine besondere Grösse erreichen.

In 2 weiteren Versuchsreihen soll weiteres Material zur Beurtheilung des Verhältnisses zwischen gebildeter Maltose und Dextrosemenge beigebracht sowie das Verhalten der Kartoffelstärke untersucht werden. Zu diesen Versuchen diente ein anderer, frisch hergestellter Pankreasextract.

Versuch Nr. XXII.

Je 4 g Hafer-, Reis-, Kartoffel- und lösliche Stärke werden mit 10 ccm Pankreasextract + 50 ccm H_2O + 10 ccm Toluol durch 47 Stunden im Thermostaten digerirt.

a) Haferstärke.

Verarbeitung wie früher. Polarisation: 4° 5 Min. entspr. 3,88 pCt. Dextrose. Titration 15 ccm auf 100 ccm verdünnt; für 20 ccm P. L. verbraucht 11,35 ccm entspr. 0,5873 pCt. Dextr. Für Maltose ergiebt die Berechnung = 1,51 pCt., für Dextrose einen negativen Werth (nahe an 0), vielleicht ist in diesem Versuche keine Dextrose gebildet worden, vielleicht ist aber auch irgend ein Fehler in der Bestimmung unterlaufen; es soll daher von der Verwerthung dieses Resultats abgesehen werden.

b) Reisstärke.

Polarisation: 0° 45 Min. entsprechend 0,7142 pCt. Dextrose. Titration der unverdünnten Flüssigkeit: für 20 ccm P. L. verbraucht 7,65 ccm entspr. 0,1307 pCt.

Maltose = **0,268** pCt.; im Gesammtvolumen **0,356** g
Dextrose = **0,009** pCt.; „ „ **0,012** g

c) Kartoffelstärke.

Polarisation: 1° 5 Min. entsprechend 1,0317 pCt. Dextrose. Titration: 20 ccm auf 50 ccm verdünnt; für 20 ccm P. L. verbraucht 7,85 ccm entsprechend 0,3184 pCt. Dextrose.

Maltose = **0,3278** pCt.; im Gesammtvolumen **0,438** g
Dextrose = **0,17** pCt.; „ „ **0,226** g

d) lösliche Stärke.

Polarisation: 2° 5 Min. entsprechend 1,98 pCt. Dextrose. Titration: 25 ccm auf 100 ccm verdünnt; für 20 ccm P. L. verbraucht 9,4 ccm entsprechend 0,4255 pCt. Dextrose.

Maltose = **0,7163** pCt.; im Gesammtvolumen **0,955** g
Dextrose = **0,1013** pCt.; „ „ **0,134** g



Es folgt nun ein Versuch mit der doppelten Menge desselben Pankreasextractes.

Versuch Nr. XXIII.

Je 4 g Hafer-, Weizen-, Kartoffel- und lösliche Stärke werden mit 20 ccm Pankreasextract + 30 ccm H_2O + 10 ccm Toluol durch 47 Stunden bei Bruttemperatur digerirt.

a) Haferstärke.

Polarisation: 5° 10 Min. entsprechend 4,92 pCt. Dextrose. Titration: 20 ccm auf 100 ccm verdünnt; für 20 ccm P. L. verbraucht 4,7 ccm entsprechend 1,063 pCt. Dextrose.

Maltose = **1,845** pCt.; im Gesammtvolumen **2,46** g
Dextrose = **0,228** pCt.; „ „ **0,304** g

b) Weizenstärke.

Polarisation: 4° 42 Min. entsprechend 4,476 pCt. Dextrose. Titration: 20 ccm auf 100 ccm verdünnt; für 20 ccm P. L. verbraucht 4,4 ccm, entspr. 1,1363 pCt. Dextrose.

Maltose = **1,535** pCt.; im Gesammtvolumen **2,046** g
Dextrose = **0,441** pCt.; „ „ **0,558** g

c) Kartoffelstärke.

Polarisation: 0° 58 Min. entsprechend 0,92 pCt. Dextrose. Titration: 20 ccm auf 50 ccm verdünnt; für 20 ccm P. L. verbraucht 6,8 ccm entspr. 0,3676 pCt. Dextrose.

Maltose = **0,2541** pCt.; im Gesammtvolumen **0,338** g
Dextrose = **0,2526** pCt.; „ „ **0,336** g

d) Lösliche Stärke.

Polarisation: 2° 10 Min. entsprechend 2,22 pCt. Dextrose. Titration: 30 ccm auf 100 ccm gebracht; für 20 ccm P. L. verbraucht 5,65 ccm, entspr. 0,59 pCt. Dextrose.

Maltose = **0,6771** pCt.: im Gesammtvolumen **0,902** g
Dextrose = **0,283** pCt.; „ „ **0,371** g

Die erhaltenen Resultate veranschaulicht die folgende Tabelle.

Digestionszeit: 47 Stunden.

Menge und Art der Stärke	Bei Zusatz von 10 ccm		von 20 ccm Pankreasextract	
	Maltose g	Dextrose g	Maltose g	Dextrose g
4 g Haferstärke	2,01?	?	2,46	0,304
4 g Reisstärke	0,356	0,012	—	—
4 g Kartoffelstärke	0,438	0,226	0,338	0,336
4 g lösl. Stärke	0,955	0,134	0,902	0,377
4 g Weizenstärke	—	—	2,04	0,558

In beiden Versuchsreihen wird auch hier die Haferstärke im stärksten Ausmaasse umgewandelt, dann folgt von den hier untersuchten Stärken die Weizenstärke, dann die lösliche, dann Kartoffel- und zuletzt die Reisstärke; die grössten Mengen von Zucker (Maltose + Dextrose) ent-



stehen — in Uebereinstimmung mit den früheren Versuchen — bei der Hafer- und Weizenstärke, die beinahe vollständig verzuckert erscheinen. Von der Kartoffel-, Reis- und löslichen Stärke werden unter denselben Bedingungen nur Bruchtheile in Zucker übergeführt; dabei ist der Umfang der Zuckerbildung am geringsten bei der Reisstärke, dann kommt die Kartoffelstärke und lösliche Stärke. Zusatz der doppelten Menge des Pankreasextractes führt bei der Kartoffel- und löslichen Stärke zu keiner ausgesprochen vermehrten Bildung von leicht löslichen Kohlehydraten, sondern es nimmt die Glykose, wie es scheint, auf Kosten der gebildeten Maltose zu. Rechnet man nämlich die gebildete Maltosemenge auf Traubenzucker um, so findet man, dass die Summe des unter dem Einfluss von 10 ccm Pankreasextract gebildeten Zuckers fast eben so gross ist wie jene des unter Einfluss von 20 ccm Pankreasextrast gebildeten; nämlich für Kartoffelstärke in der ersten Versuchsreihe = 0,687 g, in der II. Versuchsreihe 0,691 g, für die lösliche Stärke in der 1. Versuchsreihe 1,13 g, in der II. Reihe 1,22 g. Dass sich gerade Kartoffel- und lösliche Stärke so ähnlich verhalten, ist deshalb besonders interessant, weil die lösliche Stärke aus Kartoffelstärke hergestellt wird. Während also durch das Verfahren, welches zur Herstellung der löslichen Stärke aus Kartoffelstärke dient, die Dextrinisirung sehr erleichtert wird, wie früher gezeigt wurde, kommt der Charakter der Stärke im Abbau zu Zucker doch deutlich zur Geltung.

Was das Verhältniss der gebildeten Mengen Maltose zu jenen der Dextrose betrifft, so zeigt sich auch hier unverkennbar, dass aus der Haferstärke vorwiegend Maltose neben wenig Traubenzucker gebildet wird. Dass langdauernde Einwirkung der Diastase auf Haferstärke an diesem Verhältniss nur wenig ändert, beweist der folgende Versuch.

Versuch Nr. XXIV.

5 g Haferstärke wurden mit 20 ccm Pankreasextract + 40 ccm H_2O + 10 ccm Toluol durch 8 Tage bei Bruttemperatur digerirt.

Alkoholfällung etc. wie früher; Polarisation: 7° 5 Min. entspr. 6,746 pCt. Dextrose. Titration: 10 ccm auf 100 ccm verdünnt; für 20 ccm P. L. verbraucht 6,35 bis 6,4 ccm entspr. 1,5748 pCt. Dextrose.

Maltose = **2,376** pCt.: im Gesammtvolumen **3,168** g
Dextrose = **0,499** pCt.; „ „ **0,665** g.

Also selbst bei 8 Tage langer Einwirkung der Fermentlösung überwiegt die Menge der gebildeten Maltose die des Traubenzuckers um ein ganz bedeutendes.

Bei der Kartoffelstärke hängt die Menge des gebildeten Traubenzuckers sehr deutlich sowohl von der Menge des Fermentes wie von der Zeit seiner Einwirkung ab; dasselbe gilt von der löslichen Stärke; die Abspaltung des Traubenzuckers geht bei beiden Stärkearten im Gegensatze zur Haferstärke besonders leicht von Statten; das erhellt besonders klar aus Versuch XIXc, in dem fast die doppelte Menge der Maltose als Traubenzucker erschien, sowie aus Versuch XXIIc und XXIIIc. Weizen- und Maisstärke nehmen in dieser Richtung eine Mittelstellung zwischen



Hafer- und löslicher Stärke ein; bei der Maisstärke scheint die Traubenzuckerbildung (wie Versuch XVIII und XIX, sowie Versuch XXI zeigt) noch leichter zu erfolgen wie bei der Weizenstärke, bei der die Schnelligkeit ihrer Umwandlung zu Maltose + Traubenzucker grösser ist. Die Reisstärke steht in ihrem Verhalten der Kartoffelstärke nahe.

Es scheint mir nun sehr bemerkenswerth, dass für die untersuchten Stärkearten die Schnelligkeit ihrer Umwandlung zu löslichen einfachem Kohlehydrat indirect proportional ist der im Verhältniss zur Maltosemenge gebildeten Traubenzuckermenge. Ergiebt sich nämlich, wie bereits begründet, für die Schnelligkeit ihrer Unwandlung die aufsteigende Reihe: Kartoffel-, lösliche, Mais-, Weizen-, Hafer-Stärke, so lautet die Reihe, aufsteigend geordnet, nach der Menge des im Verhältniss zur Maltosemenge gebildeten Traubenzuckers: Hafer-, Weizen-, Mais-, lösliche und Kartoffel-Stärke. (Die Reisstärke wurde vom Vergleiche ausgeschlossen, weil die angeführten Versuche nicht hinreichen, ihr eine feste Stellung in einer der beiden Reihen anzuweisen.) Es ist dies ohne weiteres aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich:

Setzt man in Versuch No. XX die gebildete Maltosemenge = 100, so ergiebt sich

für die Haferstärke	das Verhältniss von Maltose zu Dextrose	= 100 : 13
„ „ Weizenstärke	„ „ „ „ „ „	= 100 : 26
„ „ Maisstärke	„ „ „ „ „ „	= 100 : 29

Die gleiche Berechnung in Versuch XVIII und XIX ergiebt für die

Haferstärke:	Maltose : Dextrose	= 100 : 39
Weizenstärke:	„ „	= 100 : 49
Maisstärke:	„ „	= 100 : 62
Lösliche Stärke:	„ „	= 100 : 138

Ebenso für Versuch XXIII

Haferstärke	100 : 12
Weizenstärke	100 : 27
Lösliche Stärke	100 : 42
Kartoffelstärke	100 : 99

Ich halte die von mir ausgeführten Versuche nicht für ausreichend, die angegebene Beziehung als ein allgemein gültiges Gesetz aufzustellen und Rückschlüsse über die Wirkungsart des diastatischen Fermentes daraus zu ziehen. Zahlreichere Versuche, namentlich mit Einschaltung einer grösseren Zahl von Stärkearten wären zu dessen Begründung noch nöthig. Jedenfalls besteht aber diese Beziehung für die von mir untersuchten Stärkearten.

Eine kurze Betrachtung verdient noch das Verhalten der angewandten Fermentlösungen. Stellt man die Ergebnisse der Versuche XVIII—XXI denen der Versuche XXII—XXIV gegenüber, so zeigt sich ohne weiteres, dass der zu den ersteren Versuchen benutzte Pankreasextract viel wirksamer war; der Unterschied macht sich in der Menge des gebildeten Traubenzuckers in höherem Maasse geltend (Versuch XXIa und c gegen





Versuch XXIIIa und d) als in der Menge der überhaupt umgewandelten Stärke. Diese Verschiedenheit steht in guter Uebereinstimmung mit der Annahme, dass im diastastischen Fermente zwei verschiedene Fermente zur Wirkung gelangen, ein diastatisches im engeren Sinne, welche Stärke bis zu Dextrin und Maltose abbaut und ein Maltose spaltendes, die Maltase (auch Glucase genannt). Im ersten Pankreasextracte befand sich eben verhältnissmässig mehr Maltase als in dem später benutzten.

VI.

Vergleicht man nun den Unterschied im Abbau der verschiedenen Stärkearten, wie er nach dem Verhalten der Jodreaction und wie er nach dem Aussmaass der Zuckerbildung sich ausdrückt, so ergiebt sich für die meisten Stärkearten die überraschende Thatsache einer ausgeprägten Incongruenz. Die Haferstärke, welche dem Abbau zu nicht mehr mit Jod reagirenden Producten am meisten Widerstand entgegensetzt, wird am leichtesten zu Zucker umgewandelt, dasselbe gilt von der Weizenstärke, welche relativ schwer in Achroodextrin übergeht, während die Zuckerbildung in grossem Umfang und leicht erfolgt. Umgekehrt wird Kartoffel- und lösliche Stärke, welche besonders leicht bis zum Achroodextrin zerfallen, auffallend langsam verzuckert. Die Maisstärke nimmt eine Mittelstellung ein, sie wird relativ leicht dextrinisirt und leicht verzuckert; bei der Reisstärke entspricht langsamer Dextrinisirung auch langsame Zuckerbildung.

Da somit die endgültig resultirende Zuckermenge (Maltose + Dextrose) sowie die Schnelligkeit ihrer Bildung in keinem Verhältnisse steht zur Geschwindigkeit, mit der die mit Jod reagirenden Spaltstücke der Stärke gebildet werden und verschwinden, so kann das Verhalten der Jodreaction auch nicht als Grundlage zur Beurtheilung quantitativer „diastatischer“ Wirkung dienen[1]).

Für die Zwecke des Organismus spielen offenbar die entstehenden Endproducte die weitaus grössere Rolle als die Zwischenproducte der Stärkeumwandlung (lösliche Stärke beziehungsweise Dextrine); letztere stellen nothwendige intermediäre Producte dar, die — soweit sie im Darme als Reste der Stärkeverdauung übrig bleiben, vom diastatischen Fermente der Darmschleimhaut weiter abgebaut werden können, aber ins Blut gebracht — nach den bisher vorliegenden Untersuchungen nur wenig verändert oder unverändert ausgeschieden werden. Es scheint daher die Forderung berechtigt, bei quantitativen Untersuchungen des diastatischen Fermentes die Menge der gebildeten Endproducte zum Ausgangspunkte zu wählen.

1) Wohlgemuth giebt für seine, auf dem Verhalten der Jodreaction zu löslicher Stärke beruhenden Methode der Diastasebestimmung ausdrücklich an, dass dieselbe bloss für das diastatische Ferment im engeren Sinne gilt. (Biochem. Zeitschr., IX. S. 25). Trotzdem lassen sich nach den Ergebnissen meiner Versuche manche Bedenken gegen diese Methodik nicht unterdrücken. Dasselbe gilt für die von W. Schlesinger (Deutsche med. Wochenschr. 1908. No. 14) angegebene, auf dem gleichen Principe wie die Wohlgemuth'sche beruhende Methode.



Erwägt man die Bedeutung der erhaltenen Resultate nach der praktischen Seite, so können dieselben — soweit hier die Wirksamkeit des diastatischen Fermentes allein in Frage kommt — für die Diätetik der Darmerkrankungen nutzbringend verwerthet werden. Man wird der Hafer-, Weizen- und Mais-Stärke mit Rücksicht auf ihren leichten und schnellen Zerfall zu leicht resorbirbarem einfachem Kohlehydrat vor den anderen Stärkearten den Vorzug geben, wenn man eine „Darmschonungs"-Diät überhaupt verordnet, insbesondere aber dann, wenn eine Erkrankung vorliegt, bei der mit einer Verminderung des diastatischen Fermentes gerechnet werden muss (Pankreaserkrankungen). Die therapeutische Erfahrung hat derartige Erwägungen insofern schon vorweg genommen, als gerade der Haferstärke für die Ernährung des Säuglings längst eine besondere Bedeutung seitens der Kinderärzte zuerkannt ist; dies mag — abgesehen von dem leichten Zerfall der Haferstärke — doch vorwiegend in der ausgiebigen Bildung der für die Säuglingsernährung besonders werthvollen Maltose begründet sein.

Für die Erklärung der günstigen Wirkungen der zuerst von v. Noorden empfohlenen Hafercur beim Diabetes bietet das Verhalten der Haferstärke zum diastatischen Fermente keine genügenden Anhaltspunkte. Wenn auch die Langsamkeit der Traubenzuckerabspaltung aus der einmal gebildeten Maltose ein günstiges Moment für die Verwerthung des Traubenzuckers bildet, so wird dieser Vortheil bei den grossen zur Wirkung nöthigen Hafermengen mehr als übercompensirt durch die rasche und reichliche Bildung von Maltose, die im diabetischen Organismus — soweit wir bisher wissen — zum mindesten nicht besser verwerthet wird als der Traubenzucker. Die Aufklärung der Hafercurerfolge muss also auf einem anderen Gebiete gesucht werden. Durch den hier erbrachten Nachweis, dass im Verhalten der Haferstärke zum diastatischen Fermente eine genügende Begründung dieser Wirkung nicht gelegen ist, erscheint der Kreis der Erklärungsmöglichkeiten wesentlich eingeengt.



XV.

Aus dem pharmakolog. Institut der Deutschen Universität in Prag.

Experimenteller Beitrag zum Oxalsäurestoffwechsel.

Bemerkungen zur gleichlautenden Arbeit Dr. Zd. Tomaszewski's, Bd. 7, S. 215 dieser Zeitschrift, 1909.

Von

Julius Pohl.

In der angeführten Arbeit erörtert T. wieder einmal die Frage der Oxydation der Oxalsäure durch den lebenden Organismus, ihre Beziehungen zur Harnsäure etc. und kommt hierbei auch auf ältere Versuche von mir, die sich mit demselben Thema befassen, zu sprechen. Schon an die eingeschlagene Methode, die alte Neubauer'sche, knüpft er eine absprechende Kritik: sie soll mit 25 pCt. Verlust arbeiten. Dem gegenüber sei hervorgehoben, dass nach Huppert, Analyse des Harns, 10. Aufl. S. 788, dieselbe auf 2,5 pCt. genau ist.

Die Methode ist somit zur Oxalsäurebestimmung im Harn genügend verlässlich und die mit ihr erhaltenen Resultate bleiben zu Recht bestehend.

Was nun die Frage der Oxydationsfähigkeit der Oxalsäure im thierischen Organismus anbelangt, so gehe ich nur mit Widerstreben daran, für dieses schon längst entschiedene Problem neuerlich das Wort zu ergreifen.

Zu den älteren Versuchen von Gaglio und mir hat noch Rotter[1]) hierfür folgende Belege geliefert:

Injicirt wurden Hunden je 0,006, 0,01, 0,048 Oxalsäure und wiedergefunden wurden 0,0069, 0,01, 0,038. Ferner hat seither Faust[2]) neun Versuche veröffentlicht, bei denen er 95,06 pCt. der injicirten Oxalsäure gefunden hat. Obwohl also das Resultat weiterer Versuche klar vorauszusehen war, liess ich dennoch neuerlich einen derartigen Versuch durch meinen Demonstrator, H. Schwarzbach ausführen.

1. Versuch.

10 ccm einer Natr.-Oxal.-Lösung enthalten Oxalsäure gleich 0,0212 CaO. Von derselben Lösung werden einem kleinen Hunde 10 ccm subcutan

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 42. S. 379. 1899.

2) Ebendas. Bd. 47. S. 237. 1900.



injicirt. Aus dem Harn der nächsten 2 Tage wird nach obigem Verfahren Oxalsäure gewonnen gleich 0,0218 CaO. Hiervon sind die schwankenden 2—3 mg CaO betragenden Normalwerthe abzuziehen.

Wir können also ruhig resumiren, dass Oxalsäure thatsächlich zu den im Organismns unangreifbaren Substanzen gehört; findet man nach Darreichung grösserer Dosen Verluste, so ist immer an die Möglichkeit ihrer Ablagerung als oxalsaurer Kalk zu denken; Versuche mit Darreichung vom Darm aus, wie sie z. B. Autenrieth und Barth angestellt haben, können natürlich für eine von Mikroorganismen zersetzbare Substanz nichts beweisen.

Was nun die Frage der Oxalsäurebildung aus Harnsäure anbelangt, so kommt T. mit dieser Ansicht wahrlich post festum. Für den thierischen Organismus ist in meinem Institute der partielle Uebergang der Harnsäure in Allantoin ebenso sicher nachgewiesen (Wiechowski), wie die Unzerstörbarkeit des entstandenen Allantoins (Poduschka), und auch für den Menschen ist, wieder durch Wiechowski, die Unangreifbarkeit der Harnsäure nachgewiesen: da es für den Menschen eine Urikolyse kaum giebt, so muss für die Oxalsäureausscheidung bei demselben nach einer anderen Quelle gesucht werden. Die Nothwendigkeit für den Zustand der Oxalurie, für die Bildung von Oxalatconcrementen Aufklärung zu suchen, soll nicht geleugnet werden; doch sprechen auch diese Affectionen weit eher für die Unzerstörbarkeit als für die Angreifbarkeit der Oxalsäure.

T. bringt sodann Versuche mit Organaufgüssen, die eine Zerstörung bereits gebildeter oder hinzugefügter Oxalsäure beweisen sollen. Er verwendet hierbei ein Verfahren, das in einem Controlversuch bereits 20,4 pCt. Verluste giebt und findet mit demselben, dass Niere und Leber ein Zerstörungsvermögen für Oxalsäure besitzen. Auch hierüber habe ich durch H. Schwarzbach einen Versuch ausführen lassen, der folgendermaassen verlief:

II. Versuch.

Zwei normale Kaninchenlebern werden zu Brei verrieben und in 3 gleiche Theile à 30 g getheilt. In I wird die präexistente Oxalsäure bestimmt, in II sofort nach Hinzufügen einer Lösung von 10 ccm oxalsaurem Natr. = 0,047 CaO und in III dasselbe nach 24stündigem Verweilen im Brutofen bei 38°. Die Proben werden auscoagulirt und in den Filtraten die Oxalsäure bestimmt. In I 0,0017 g CaO, in II 0,0495, somit nach Abzug von I = 0,0478, in III 0,0476 nach Abzug von I = 0,0459 CaO gewonnen. Da von 47 mg 46 wiedergefunden wurden, so ist, was ganz mit den Versuchen am lebenden Thiere übereinstimmt, nichts von der Substanz zerstört worden.

T. erinnert sodann an die in der Literatur geäusserte Anschauung, dass der Abbau der Harnsäure in den Organen über die Glyoxylsäure gehen könnte. Auch diese Auffassung ist irrthümlich, denn zwischen der Harnsäure und der Glyoxylsäure bestehen ebensowenig Beziehungen in vivo, als zwischen der Oxalsäure und der Harnsäure. Es hat Adler[1])

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 56. S. 207. 1907.



1907 nachgewiesen, dass die Glyoxylsäure durchaus nicht indifferent ist, dass sie nach grösseren Dosen ein charakteristisches Herzphänomen auslöst, den Pulsus alternans[1]), und dass sie ausserdem rasch in Oxalsäure übergeht. Nun ist es für den Hund erwiesen, dass die im Harn gefundenen Werthe für Harnsäure plus Allantoin der Quantität injicirter Harnsäure entsprechen, ferner ist sichergestellt, dass vom Menschen 80 bis 90 pCt. injicirter Harnsäure unverändert ausgeschieden werden[2]). Gerade in dieser Richtung ist eine erfreuliche Bestätigung aus derselben Klinik, an der T. arbeitete, mitgetheilt worden, indem Benczur[3]) auch beim Gichtkranken das gleiche Ausscheidungsvermögen, wie es beim Normalen festgestellt worden ist, fand. Bei dieser Sachlage noch immer in der Harnsäure einen Ursprungskörper für pathologische Producte zu suchen, erscheint völlig unbegründet.

Bisher ist es, in Uebereinstimmung mit der von mir vertretenen These der Unzerstörbarkeit der Oxalsäure immer gelungen, in jenen Fällen, wo Oxalsäure intermediär aus anderen Vorstufen oder Verbindungen entsteht, dieselbe nachzuweisen. Ich erinnere an die Bildung von Oxalsäure nach Darreichung von Alloxan, Glycol, nach Glyoxylsäure. Eine Ausnahme hiervon macht nach den vorhandenen literarischen Angaben die Oxalursäure resp. Parabansäure. Während Luzzato[4]), der in Ammoniak gelöste Parabansäure, also Oxalursäure an den Hund verabreichte, aus einem Versuch Umwandlung in Oxalsäure und vollständige Oxydationderselben deducirt, giebt Coppola[5]) an, dass dieselbe unverändert in den Harn übergeht. Das gegenseitige Verhältniss dieser Substanzen wird aus folgenden Formelbildern klar:

$$\begin{array}{l} CO-NH \\ | \qquad\qquad > CO = \text{Parabansäure.} \\ CO-NH \end{array}$$

$$NH_2 . CO . NH . CO . COOH = \text{Oxalursäure.}$$

$$(COOH)_2 = \text{Oxalsäure.}$$

Bei dieser Sachlage stellte ich mit der Parabansäure einige Versuche an, von denen hier einer angeführt werden möge. Zum Verständniss des Folgenden sei erwähnt, dass Parabansäure resp. Oxalursäure durch Kochen mit Ammoniak quantitativ in Oxalsäure übergeht. Die Möglichkeit, Parabansäure neben Oxalsäure im Harn quantitativ nachzuweisen, beruht auf der Thatsache, dass in neutraler bis schwachsaurer Lösung Parabansäure mit neutralem Bleiacetat nicht fällt, während Oxalsäure ausgefällt wird. Ich theile deshalb den Harn in zwei Theile, bestimme in einem Theile die Gesammtsumme des Oxalats nach Aufkochen mit Ammoniak auf kochendem Wasserbade (somit die Summe aus nativer Oxalsäure

1) Siehe auch Starkenstein. Diese Zeitschr. Bd. 4. S. 681. 1907.

2) Siehe die letzte zusammenfassende Darstellung hierüber bei W. Wiechowski, Biochem. Zeitschr. Bd. 25. S. 431.

3) Diese Zeitschr. Bd. 7. S. 338.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37. S. 243.

5) Cit. nach Fraenkel, Arzneimittelsynthese. II. Aufl.

plus der aus der Parabansäure entstandenen), in einer zweiten Probe, die nach Ausfällung mit Bleiacetat und Kochen mit Ammoniak nachweisbare Oxalsäure (entspricht der Parabansäure).

III. Versuch. Beleg für die Zulässigkeit dieses Verfahrens.

100 ccm Normalharn liefern nach Kochen mit NH_3 — Parabansäure + Oxalsäure		0,028 CaO
Oxalsäure allein		0,0017
Somit für physiologische Oxalursäure resp. gepaarte Oxalsäure		0,0011 g
10 ccm einer Lösung von Parabansäure in Wasser gelöst liefert Oxalsäure	=	0,0373 CaO
100 ccm Harn + 10 ccm derselben Parabansäurelösung geben, nach Behandlung mit Bleiacetat, Oxalat	=	0,0385 CaO
Somit nach Abzug obiger Differenz von		0,0011
wiedergefundene Parabansäure	=	0,0374

IV. Versuch. Hund 6840 g.

Vortag: 330 ccm Harn mit Oxalsäure	=	0,0079 g CaO
Subcutan wird vorsichtig mit Na_2CO_3 neutralisirte Parabansäure injicirt	=	0,0525 g CaO
An den 2 nächsten Tagen 975 Harn mit		0,0714 g CaO
Abzug für 2 Tage		0,0158 g CaO
Plus über die Norm		0,0556 g CaO
An Parabansäure am 1. Tage gefunden		0,0350 g CaO
Am 2. Tage keine Parabansäure im Bleiacetatfiltrat. Für Oxalsäure verbleibt		0,0206 g CaO

Dass der Werth Parabansäure + Oxalsäure an den zwei Versuchstagen etwas grösser ist, als der injicirten Parabansäure entspricht (0,0556 gegenüber 0,0525), ist wohl ungezwungen aus der Zunahme des Harnvolumens und der damit parallel gehenden Steigerung der Oxalatwerthe zu erklären.

Der Versuch lehrt somit, dass ein Theil der injicirten Parabansäure unverändert in den Harn übertritt, der fehlende wird als Oxalat ausgeschieden. Zwei weitere Versuche verliefen ganz gleichsinnig. Es steht somit das Schicksal der Parabansäure resp. Oxalursäure in vollem Einklang mit unseren Laboratoriumserfahrungen, dass Substanzen, die intermediär Oxalsäure bilden, dieselbe durch den Harn unverbrannt ausscheiden.



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

XVI.

Aus der I. medicinischen Klinik der Kgl. Charité zu Berlin
(Geheimrath His).

Anatomische und experimentelle Untersuchungen über das Reizleitungssystem im Eidechsenherzen.

Von

Dr. **Külbs,** Assistenzarzt der Klinik und cand. med. **W. Lange.**

(Hierzu Tafel VII sowie 2 Abbildungen und 2 Curven im Text.)

Von den musculösen Verbindungen der vier primitiven Herzabschnitte hat die Atrioventricular-Verbindung das grösste Interesse beansprucht. Kronecker und seine Schüler, Dogiel und Bethe haben die Anwesenheit einer solchen Verbindung bei Kaltblütern bestritten. Diese Behauptung war unwahrscheinlich. Durch zahlreiche Einzeluntersuchungen (Gaskell, Stanley-Kent, His, Retzer, Bräunig, Engelmann, Tawara) war festgestellt, dass das System, wenn auch in wechselnder Ausbildung, bei allen Thiergattungen vorhanden ist. His und in neuerer Zeit Keith und Flack hatten andererseits auf Grund embryologischer und vergleichend anatomischer Ueberlegungen seine allgemeine morphologische Bedeutung erwiesen. Da nach den Untersuchungen von Imchanitzki es schien, als ob bei der Eidechse ein ausgedehntes Nervensystem Vorhof und Ventrikelmusculatur leitend verbinde, also gewissermaassen das Bündel ersetze, hielten wir es aus allgemein physiologischen Gründen für wichtig, dieser Behauptung durch ausgedehnte Untersuchungen näher nachzugehen.

Zur histologischen Untersuchung unseres Materiales verwendeten wir folgende Fixationslösungen: Flemming'sche Lösung, Zenker'sche Lösung, concentrirte wässrige Sublimatlösung, Alkohol und 10proc. Formalinlösung. In den Fällen, die nur zur histologischen und anatomischen Untersuchung dienten, durchspülten wir die Herzen mittelst in die untere Hohlvene eingebundener Canüle zur Entfernung des Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung, injicirten dann das Fixationsmittel unter geringem Druck und legten nach Unterbindung der Gefässe die ganzen Herzen in reichliche Mengen Fixationslösung. Die Präparate wurden dann durch Xylol in Paraffin eingebettet und sämmtlich in lückenlose Serien von 10—15 μ zerlegt. Wir benutzten dazu 20 Herzen normaler Thiere und zwar Lacerta viridis und muralis. Wir färbten mit Hämatoxylin und Picrofuchsin nach van Gieson. Zum feineren Studium der Fibrillen färbten wir die nach Flemming oder mit Sublimat fixirten Herzen mit Heidenhain'scher Eisenhämatoxylinlösung. Da wir bei unseren experimentellen



Untersuchungen einerseits auf allerfeinste Nervenverbindungen keinen Werth legen konnten, andererseits wir dafür sichere gleichmässig gelingende Methoden anwenden mussten, verzichteten wir mit Ausnahme von zwei Fällen, wo wir mit Erfolg die Bielschowsky'sche Stückversilberung versuchten, auf specifische Nervenfärbung. Bei geglückter van Gieson-Färbung gelingt es meist, selbst sehr feine Nerven durch ihre abweichende Färbung von dem sie umgebenden Gewebe zu differenziren, eventuell erst bei Benutzung der Oelimmersion und bei allmählicher Verfolgung von ihrem Ursprungsort aus.

I. Anatomisches.

Das Herz der Eidechse setzt sich zusammen aus dem Venensinus, den beiden Vorkammern, dem Ventrikel und dem Bulbus arteriosus.

Der Venensinus kommt zu Stande durch den Zusammenfluss der drei Hohlvenen. Indem die untere Hohlvene senkrecht zum rechten Vorhof hinaufsteigt, stösst sie mit der nur wenig von ihrer Verlängerung nach rechts abweichenden rechten oberen und mit der schräg von links herüberziehenden linken oberen Hohlvene zusammen. Dadurch, dass die drei Gefässe sich hier lokal erweitern und aufeinanderstossen, entsteht der Venensinus. Dieser wird durch einen in seiner Hinterwand gelegenen, wenig in sein Lumen vorspringenden Muskelwulst undeutlich in zwei Theile getheilt.

Die Mündung des Venensinus in den rechten Vorhof wird dadurch hergestellt, dass die Sinuswand allmählich mit der Vorhofswand verschmilzt. Es entsteht auf diese Weise ein ovales Fenster, dessen Längsaxe schräg von links unten nach rechts oben verläuft. An der Berührungsstelle von Venensinus nnd Vorhofswand bilden sich zwei in das Lumen des Vorhofs weit vorspringende Klappen, die beim Aufblasen des rechten Vorhofs einen vollständigen Abschluss herbeiführen. Während die rechte Klappe unten breit ist und nach oben sich allmählich verjüngt, ist umgekehrt die linke unten schmal und oben breit.

Der rechte Vorhof ist bedeutend geräumiger als der linke und wird von diesem durch ein Septum getrennt. Die obere Wand des rechten Vorhofes wird durch die über sie hinwegziehenden Gefässe rinnenförmig eingebuchtet. Der Einbuchtung entspricht innen eine Leiste, der Limbus Vieussenii, der von links vorn nach rechts hinten verläuft und dort mit der linken Sinusklappe in Beziehung tritt. Durch den Limbus Vieussenii einerseits und andererseits durch das Septum und die linke Sinusklappe wird im rechten Vorhof ein median gelegener Raum abgegrenzt, der Recessus intersepto-valvularis (Röse).

Der linke Vorhof ist kleiner und einfacher als der rechte. In ihn mündet unmittelbar neben dem Septum die einzige Lungenvene. Die Einmündung geschieht derart, dass die von unten heraufkommende Lungenvene fast rechtwinklig über die rechte obere Hohlvene verlaufend trichterförmig in den Vorhof sich einsenkt.

Beide Vorhöfe laufen nach unten aus in ein dünnwandiges, von dem Septum in zwei Hälften getheiltes Rohr von elliptischem Querschnitt. Die Verbindung der Vorhöfe mit dem einzigen Ventrikel wird dadurch hergestellt, dass sich dieses Rohr trichterförmig in das Ventrikelinnere



fortsetzt. Von der Ventrikelmusculatur ist es hierbei in seinem oberen Theil durch eine Ringlage von Bindegewebe deutlich getrennt. Durch das Septum bezw. durch die von seinem unteren Rand ausgehenden zwei häutigen Atrioventricularklappen wird der Trichter in zwei Hälften getheilt.

Der Ventrikelhohlraum ist durch zahlreiche Muskelbalken in viele unregelmässige Abtheilungen getheilt. Im unteren Abschnitt kann man einen grösseren linken von einem kleineren rechten Haupttheil unterscheiden. Von dem letzteren entspringen die beiden am tiefsten herabreichenden Gefässe des Arterienstammes, die Arteria pulmonalis und die linke Aorta. Die drei übrigen Gefässe, rechte Aorta und Carotiden, treten etwas höher aus dem linken Ventrikelabschnitt aus. Sie haben ebenso wie die vorhergehenden zipfelförmige Klappen. In ihrem unteren Theil werden die fünf arteriellen Gefässe von einer gemeinsamen Muskelschicht umgeben und stellen einen besonderen Abschnitt, den Bulbus dar.

Die Wandung des Venensinus besteht aus quergestreiften Muskelfasern, die sich weit in die Hohlvene hinein verfolgen lassen. Dass es sich um quergestreifte Musculatur handelt, erkennt man deutlich bei der Färbung mit Eisenhämatoxylin.

Eine zellige Zusammensetzung scheint nicht zu bestehen, denn weder lassen sich durch Isolationsmethoden zellähnliche Gebilde darstellen, noch kann man im Schnitt oder im Flächenpräparat durch irgend eine Methode Zellgrenzen nachweisen. Die Fibrillen kann man deutlich an vielen Kernen entlang verfolgen.

Die mikroskopische Untersuchung der Sinusklappen zeigte, dass es sich dem Bau und der Entstehung nach um verschiedene Gebilde handelte.

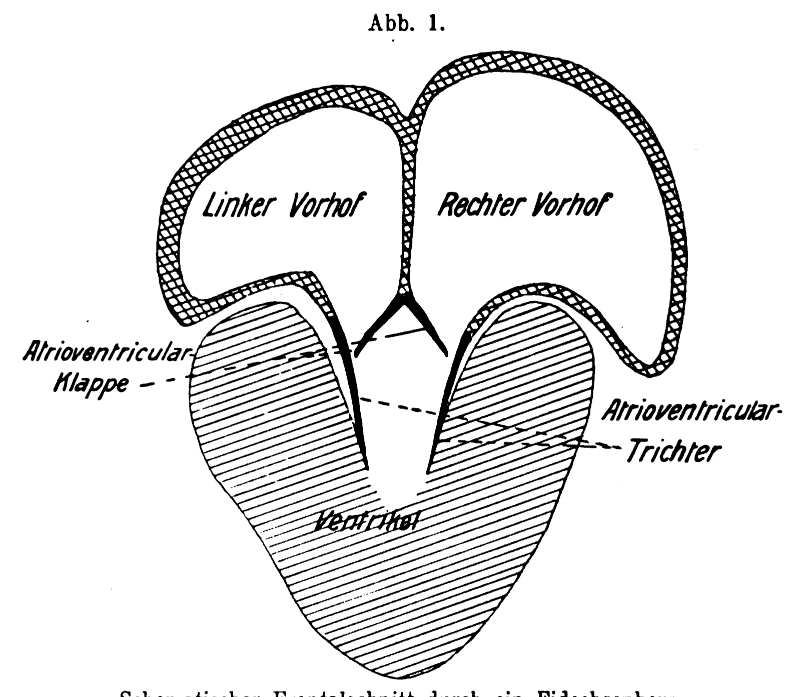
Die äussere rechte entsteht, indem Vorhof- und Sinuswandung sich in einer Falte, nur durch eine dünne Bindegewebsschicht von einander getrennt, dicht aneinander legen. Am freien Rande gehen die Muskelfasern ineinander über. Die mediale linke wird in ihrem oberen Theil gebildet von einer Lage quergestreifter Muskelfasern, die als Fortsetzung der medialen Venenwand anzusehen sind. In ihrem unteren Theil hingegen, d. h. von dem Augenblick an, wo auch die linke obere Hohlvene an der Sinusbildung theilnimmt, von einer schmäleren, aus der Verlängerung des Septums hervorgehenden Schicht. Während in der oberen Hälfte dieser Klappe Sinus- und Vorhofmusculatur unmittelbar ineinander übergehen, verschmilzt in der unteren die Sinuswand direct mit der hinteren Wand des linken Vorhofseptums; resp. linke Klappe und linke Vorhofswand sind hier durch eine breite bindegewebige Schicht von einander getrennt. Wesentliche Unterschiede in der histologischen Structur überall dort, wo die Muskelfasern von Sinus und Vorhöfen unmittelbar sich verketten, konnten wir mit Sicherheit nicht nachweisen.

Das Hauptaugenmerk unserer Untersuchung richteten wir auf die Musculatur der Atrioventricularverbindung, über deren Aufbau wir sowohl durch graphische Methoden, als auch durch das Born'sche Plattenreconstructionsverfahren Aufschluss zu erlangen suchten.



Dort, wo Vorhöfe und Ventrikel sich berühren, geht die Vorhofswand unmittelbar über in eine breite Lage quergestreifter Musculatur. Diese wird durch reichliches Bindegewebe überall von dem Myocard des Ventrikels deutlich getrennt. Erst in der Höhe des mittleren Drittels des Ventrikelraumes verschmilzt sie allmählich mit dessen Musculatur. Der so gebildete Atrioventriculartrichter erfährt durch die grossen Gefässe an seiner vorderen Wand eine Unterbrechung. Hier schlägt sich seine Wand um und begleitet die grossen Gefässe, wie oben beschrieben, auf ihrem unteren Umfang. In derselben Höhe ist hinten lateral von der Anheftung der Klappen an das Endocard die Trichtermusculatur bereits mit der Ventrikelmusculatur verschmolzen. Man hat es hier also nicht

Abb. 1.



Schematischer Frontalschnitt durch ein Eidechsenherz.
▬ = Atrioventriculartrichter, musculöse Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel.

mehr mit einem Trichter, sondern mit zwei vorn durch die arteriellen Gefässe, hinten durch die Ventrikelmusculatur getrennten Halbrinnen zu thun. Die vordere Halbrinne reicht etwas tiefer in den Ventrikel herab als die hintere. Dadurch, dass diese Muskellagen durch eine deutlich bindegewebige Schicht von der Ventrikelsubstanz getrennt sind und ferner dadurch, dass ihre Fasern eine andere Richtung, wie die der benachbarten Ventrikelmusculatur zeigen, lassen sie sich auf Querschnitten sehr gut verfolgen.

Was die feinere histologische Structur angeht, so handelt es sich um deutlich quergestreifte relativ dünne Muskelfasern. Sie enthalten reichliches Sarcoplasma, auffällig wenig Fibrillen, sind voneinander durch reichliches Bindegewebe getrennt und werden von zahlreichen Capillaren versorgt. Die Untersuchung auf Glycogen mittelst der Best'schen Färbung brachte vorläufig keine sicheren Ergebnisse, denn weder war



der Glycogengehalt in den Bündelfasern durch Anordnung noch durch Reichlichkeit von der Umgebung wesentlich verschieden.

Das auf Grund von Schnittpräparaten gewonnene körperliche Bild der Herzmusculatur ist folgendes:

Die Fleischfasern des Myocards stellen einen echten, nach allen Richtungen des Raumes verzweigten Plexus dar. Dünne, meist rundliche Sarcoplasmastränge vereinigen sich in ihrem Verlauf zu dickeren. Diese spalten sich wieder und tauschen mit den ihnen benachbarten dünnere Zweige aus. In die Sarcoplasmazüge sind die Fibrillen eingelagert und in wenigen concentrischen Schichten in jeder Faser angeordnet.

Je nach den verschiedenen Abtheilungen des Herzens, somit je nach der physiologischen Function der betreffenden Stelle ist die Art der Plexusbildung verschieden. So überwiegen in den dickeren Balken der Ventrikelmusculatur der Axe dieser Balken parallel verlaufende Haupt- oder Längsfasern, die miteinander durch lange, unter sehr spitzen Winkeln von ihnen abgehende Seitenzweige verbunden sind.

Ganz anders z. B. in dem schwammigen Muskelwerk der Vorkammerwinkel, wo die Muskelfasern ein Netzwerk bilden, dessen Maschen von kurzen, grosse Winkel mit einander bildenden, verzweigten Bündeln begrenzt wird.

Bei gut fixirten Herzen sind die Spalten zwischen den einzelnen Muskelfasern sehr gering. Sie werden ausgefüllt von spärlichem Bindegewebe und besonders im Ventrikel von den hier reichlicheren Gefässcapillaren.

Die Kerne der Fasern liegen in der Axe, umgeben von einer spärlichen Anhäufung von Sarcoplasma, das hier die Fibrillen auseinanderweichen lässt.

Mittelst der Glycogenmethode liess sich in den untersuchten Herzen reichliches Glycogen in allen Herzabschnitten nachweisen. Es ist meist granulär oder in längeren Fädchen zwischen den Fibrillen im Plasma angeordnet. Irgendwie charakteristische Vertheilung in den einzelnen Abschnitten des Herzens nach Gehalt und Anordnung konnten wir nicht finden.

Eine besonders dichte sarcolemmähnliche Schicht des Sarcoplasmas an der Oberfläche der Fasern, so wie sie bei höheren Wirbelthieren vorhanden, haben wir in den Eidechsenherzfasern nicht nachweisen können. Ebenso fehlen ihnen den „Kitt- oder Querlinien“ der Säuger entsprechende Gebilde.

Besonders bemüht haben wir uns, die Frage nach dem zelligen Aufbau des Herzmuskels der Eidechse zu lösen. Es ist uns weder durch Isolationsmethoden (Kalilauge, Salpetersäure u. s. w.), noch durch genaueste Schnittuntersuchung gelungen, zellähnliche Gebilde darzustellen. Die Fibrillen gehen sicher ungehindert an vielen Kernen entlang von einer Faser zur anderen über. Für das Sarcoplasma müssen wir es, da keinerlei Zellgrenzen in ihm zu finden sind, annehmen. Das Myocard stellt also ein echtes Syncytium dar.

Mit Nerven und Ganglienzellen wird das Herz folgendermaassen versorgt. An der Hinterseite der Vorhöfe treten an das Herz die beiden



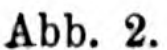
Aeste des Vagus heran. Der rechte Ast geht nur eine spärliche Verbindung mit dem Herzen ein.

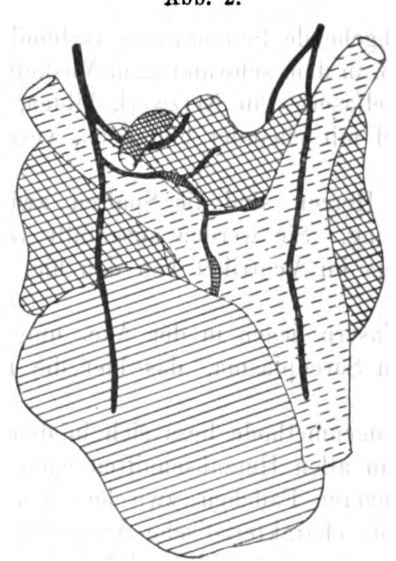
Sie besteht

1. aus einem feinen Ast, der über der Kuppe des rechten Vorhofes nach vorn verläuft und sich an der Hinterseite der grossen Gefässe verliert;
2. aus einer Verbindung zu einem an der Hinterseite des Recessus intersepto-valvularis gelegenen Ganglions.

In der Hauptsache versorgt der linke Vagus das Herz

1. mit einem ziemlich dicken Strang an der vorderen Seite der linken Hohlvene, er tritt in Beziehung mit einem an der Berührungsstelle von Lungenvene und linker oberer Hohlvene gelegenen Ganglienhaufen. Von diesem Ast zweigt ein feinerer


Abb. 2.



Herz von der Rückseite mit Nerven und Ganglien.

ab, zur lateralen Seite des Recessus. Von dem Hauptstamm des linken Vagus geht dann etwas tiefer ein zweiter Strang ab, der sich mit einer ausgedehnten Gruppe von Ganglienzellen an der Hinterseite der linken Hohlvene verbindet. Diese Gruppe schickt feine von Ganglienzellen durchsetzte Aeste in die Atrioventricularfurche hinein, wo sie in dem Bindegewebe, das Trichter von Kammer trennt, endigen.

2. Von dem zweiten Strang geht ferner aus ein Ast, der an der Hinterseite der Vorhöfe, dort, wo sich Septum und Vorhöfe treffen, von spärlichen Ganglienzellen durchsetzt, nach unten zieht, bis zur linken Ansatzstelle der Klappen.

II. Experimentelles.

Imschanitzky fasst ihre Versuche folgendermaassen zusammen: „Ein bisher nicht beschriebener Nervenplexus mit eingelagerten sehr



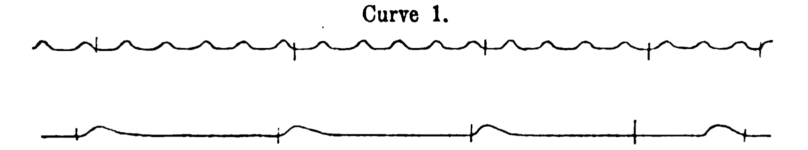
grossen und kleineren Ganglienzellenhaufen verbindet die Vorhöfe des Eidechsenherzens mit der Kammer. Eine Muskelverbindung giebt es nicht. Die Umschnürung dieses Plexus stört dauernd die Coordination der Herzschläge." Da bei diesen Versuchen die oben beschriebene Atrioventricularverbindung unberücksichtigt geblieben, dieses System aber anscheinend von den Ligaturen, die Imschanitzky anlegte, getroffen war, konnten die Ergebnisse nicht eindeutig sein. Ausschlaggebend musste nur die getrennte Durchschneidung von Nervensystem und Musculatur sein, die sich, wie oben gezeigt, beim Eidechsenherzen ausführen liess.

Wir benutzten 10 Thiere, bei denen nach Zerstörung von Rückenmark und Gehirn das Herz freigelegt und Ventrikel- und Vorhofsthätigkeit durch das Engelmann'sche Suspensionsverfahren controlirt wurden. Bei der Schnittrichtung war für uns maassgebend der in normalen Serien festgestellte Muskel- und Nervenverlauf. Die genauere Lage und Ausdehnung der Schnitte controlirten wir in jedem Falle durch Serienschnitte.

Wir können unsere Versuche nach ihrer Anordnung in zwei Gruppen theilen:

I. Die erste Gruppe umfasst 6 Versuche. Hier durchtrennten wir nach und nach von hinten Vorhofsseptum und die hinteren und seitlichen Theile der Vorhofswände oberhalb der Atrioventricularverbindung. Ausser einer leichten Verminderung der Frequenz und einer weniger energischen Ventrikelcontraction registrirte der Suspensionsapparat in 4 Versuchen nichts Besonderes. In den übrigen 2 Versuchen sahen wir nach einer

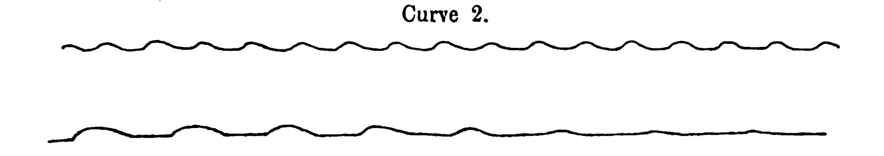
Curve 1.



5—15 Sec. dauernden Ventrikelpause eine Reizleitungsstörung auftreten, derart, dass auf 2 bezw. 5 Vorhofscontractionen 1 Ventrikelschlag erfolgte. Diese Störung glich sich nach 5 bezw. 8 Min. wieder aus. Der Schnitt hatte in diesen beiden Fällen das Bündel in seinem oberen Abschnitt verletzt. Dass eine vollständige Durchtrennung des an der Hinterwand des Herzens gelegenen Nerven- und Gangliensystems stattgefunden hatte, konnten wir in allen 6 Versuchen mit Sicherheit nachweisen.

II. Die zweite Gruppe umfasste 4 Thiere, bei denen wir von vorn her einen tiefen Schnitt in die Ventrikelmusculatur unterhalb der Atrio-

Curve 2.



ventricularverbindung machten. Jedesmal stand der Ventrikel entweder sofort oder wenige Secunden nach dem Schnitt still. Zweimal erholte



er sich nicht, zeigte gar keine spontanen Contractionen, contrahirte sich aber auf directe mechnische Reizung.

Zweimal erholte er sich nach einer 3 bezw. 5 Min. langen Pause, contrahirte sich aber jetzt unabhängig vom Vorhof in unregelmässiger Zeitfolge erheblich langsamer als dieser und wenig ausgiebig: z. B. auf 25, 17, 15 Vorhofssystolen 13, 11, 7 Ventrikelsystolen.

Wie aus diesen Untersuchungen hervorgeht, besteht eine ausgedehnte Verbindung quergestreifter Musculatur zwischen sämmtlichen Herzabschnitten. Da Imschanitzky angiebt, eine musculöse Atrioventricularverbindung nie gefunden zu haben, betonen wir, dass wir in allen unseren Serien eine gleichmässige Ausbildung derselben nachweisen konnten. Nerven- und Ganglienzellen fanden sich in dem System selbst nicht. Das das System umgebende Bindegewebe wird allerdings an einer Stelle von einer kleinen Gruppe von Ganglienzellen berührt.

Die räumliche Trennung von Nerven und Musculatur macht das Herz der Eidechse besonders geeignet, Fragen, wie wir sie uns gestellt, zu lösen. Hierauf hat His schon seiner Zeit aufmerksam gemacht, als er hervorhob, dass das Froschherz wegen seiner innigen Verbindung von Nerven und Musculatur zum experimentellen Nachweis der Reizleitung ungeeignet, dass hingegen alle Herzen, die diese Elemente getrennt aufweisen, einwandsfreiere Bedingungen schafften.

Dass es sich um ein specifisches System handelt, nehmen wir an. Dafür spricht sowohl Lage, Verlauf und Structur des Bündels, als auch die experimentelle Thatsache, dass Verletzungen dieses Bündels stets Ueberleitungsstörungen zur Folge hatten, während andererseits ausgedehnte Durchtrennung des Nervensystems den Rhythmus der Herzthätigkeit nicht beeinflusste.

Venensinus und Vorhof sind durch ein ausgedehntes System von quergestreiften Muskelfasern mit einander verbunden. Von Bedeutung ist es vielleicht, dass durch die beschriebenen Klappen sich nicht nur eine Verbindung vom Sinus mit dem linken, sondern auch mit dem rechten Vorhof nachweisen lässt.

Durch das directe Uebergehen des Bündels auf den Bulbus ist ferner auch dieser Herzabschnitt musculös mit dem Ventrikel verbunden. Nach der Ausbildung dieses musculösen Abschnittes zu urtheilen, haben wir es nur mit einem rudimentären Gebilde zu thun.

Nerven- und Ganglienzellen haben wir an dieser Stelle ebenso wenig wie Imschanitzky auffinden können. Diese Thatsache scheint uns von einer gewissen Bedeutung zu sein, weil Engelmann seiner Zeit gegenüber Löwitt nachweisen konnte, dass beim Frosch Bulbus und Ventrikel musculös, aber nicht nervös verbunden sind. Experimentell dies nachzuprüfen haben wir unterlassen, da bei der nur rudimentären Ausbildung des Bulbus exacte Ergebnisse nicht zu erwarten waren.

Der Venensinus, der bekanntlich für die Automatie des Herzens die grösste Bedeutung besitzt, hat, wie wir nachweisen konnten, bei der Eidechse kein sich durch besondere Localisirung auszeichnendes Muskelsystem (Keith u. Flack, Koch, Thorel). Statt dessen besitzt er eine weit in die Hohlvenen hinein ausgedehnte Musculatur. Dies verträgt sich gut mit der experimentellen Erfahrung, dass im Venensinus



der Kaltblüter nicht eine besondere Stelle, sondern der ganze Sinus im Stande ist, automatische Reize zu erzeugen.

Ergebnisse.

1. Das Herz der Eidechse besteht aus vier Abschnitten, die mit einander musculös verbunden sind.

2. Die Atrioventricularverbindung wird hergestellt durch eine breite Lage quergestreifter Muskelfasern, die vom Vorhof in den Ventrikel sich einstülpt.

3. Eine grössere Verletzung der Verbindungsmusculatur macht Coordinationsstörungen.

4. An der Hinterseite des Herzens liegt ein ausgedehntes Nervensystem. Verletzung desselben ändert den Rhythmus des Herzens nicht.

Literatur.

Arnold, J., Ueber feinere Structuren und die Anordnung des Glycogens in den Muskelfaserarten des Warmblüterherzens. Berichte d. Heidelberger Acad. d. Wissensch.; mathem.-naturw. Klasse. 1909.

Best, Ueber Carminfärbung des Glycogens u. s. w. Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk. Bd. 23. 1906.

Bräunig, K., Ueber musculöse Verbindungen zwischen Vorkammer und Kammer bei verschiedenen Wirbelthierherzen. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. 1904.

Dogiel, A., Einige Daten zur Anatomie des Frosch- und Schildkrötenherzens. Arch. f. mikrosk. Anatom. Bd. 70. H. 4.

Engelmann, W., Der Bulbus aortae des Froschherzens. Pflüger's Arch. Bd. 29.

Gaskell, On the innervation of the heart with especial reference to the heart of the tortoise. Journ. of Physiol. 1883.

His jun., W., Ueber die Thätigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. Arb. a. d. med. Klin. in Leipzig. 1893.

Imchanitzky, M., Die nervöse Coordination der Vorhöfe und Kammer des Eidechsenherzens. Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abth. 1909.

Keith, A., and Flack, M., The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. Journ. of anatomy and physiol. London 1907.

Marceau, F., Recherches sur la constitution et la structure des fibres cardiaques chez les vertébrés inférieures. C. R. Acad. des Sc. 1903. — Recherches sur la structure et le dévellopement comparées des fibres cardiaques dans la série des vertébrés. Ann. des sciences natur. Zoolog. T. XIX.

Neukirch, Ueber eine neue Methode der Glycogenfixation. Contralbl. f. allgem. Pathol. Bd. 20. 1909.

Retzer, R., Ueber die musculöse Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel des Säugethierherzens. Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abth. 1900.

Röse, C., Beiträge zur vergleichenden Anatomie des Herzens der Wirbelthiere. Morph. Jahrb. Bd. 16. 1890.

Stanley-Kent, A., Researches on the structure and function of the mammalian heart. Journ. of Physiol. T. XIV. 1893.

Tawara, Das Reizleitungssystem des Säugethierherzens. Jena 1906.

Weismann, Ueber die Musculatur des Herzens beim Menschen und in der Thierreihe. Reichert's Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1861.



Erklärung der Abbildungen auf Tafel VII.

Figur 1: Querschnitt durch die Vorhöfe in der Höhe der Einmündung der Lungenvene in den linken Vorhof. Rechts ist der oberste Theil der Venensinusmündung getroffen. Die Klappen werden gebildet von der Venensinuswand und der Wand des rechten Vorhofs.

Figur 2: Querschnitt durch die Vorhöfe in der Höhe der unteren Hälfte des Venensinus. Die linke Klappe ist hier als directe Fortsetzung des Vorhofseptums anzusehen, von der hinteren Wand des linken Vorhofs und ihrer Verbindung mit dem Venensinus bindegewebig getrennt. Man sieht in dem freien Rand der rechten Klappe Vorhofswand und Venensinuswand mit einander verschmelzen. An der Hinterwand des Venensinus ist ein grösserer Ganglienzellenhaufen neben dem Muskelwulst sichtbar, der den Venensinus undeutlich in eine rechte und linke Hälfte theilt.

Figur 3: Querschnitt durch den untersten Theil der beiden Vorhöfe, dort, wo beide in einen durch das Septum getheilten Trichter auslaufen. Der hier in seinem obersten Theil getroffene Ventrikel ist deutlich durch Bindegewebe von dem Vorhofstrichter getrennt. An der hinteren Wand des Arterienstammes sieht man eine breite Muskellage, die aus dem specifischen Atrioventricularsystem hervorgeht.

Figur 4: Querschnitt durch den Ventrikel unterhalb der Atrioventricularfurche. Die specifische Musculatur ist hier in voller Ausdehnung getroffen. In dem Lumen liegt als unmittelbare Fortsetzung des Septums die Klappe.

Figur 5: Querschnitt durch den Ventrikel zwischen oberem und mittlerem Drittel. Auch hier ist die specifische Musculatur noch in breiter Ausdehnung sichtbar, sie beginnt besonders links vorne mit der Ventrikelmusculatur zu verschmelzen.

Figur 6: Blick in das Wachsmodell nach Herausnahme eines Theiles der vorderen Wand von Vorhöfen und Ventrikel. Man übersieht die ganze hintere Hälfte des Atrioventriculartrichters.



XVII.

Aus den medicinischen Kliniken der Charité.

Ueber die Einwirkung des Tabakgenusses auf die Circulationsorgane.

Von

G. F. Nicolai und **R. Staehelin.**

(Mit 1 Curve im Text.)

Trotz aller Fortschritte der Medicin sind die Grundlagen einer wissenschaftlich begründeten Makrobiotik seit Hufeland's Zeiten nicht viel sicherer geworden. Die Prophylaxe einzelner Krankheiten, besonders mancher Infectionskrankheiten, hat grosse Erfolge zu verzeichnen, aber über die Schädigungen, die das tägliche Leben mit sich bringt, und ihren Einfluss auf die Entstehung von Krankheiten wissen wir noch recht wenig. In dieser Hinsicht ist uns die Bedeutung des Tabakgenusses, der doch so weit verbreitet ist, noch viel zu wenig bekannt. Wir kennen die Erscheinungen der acuten und chronischen Tabakvergiftung, aber die Frage, ob dauernder Tabakgebrauch, der nie zu eigentlichen Vergiftungserscheinungen führt, schädlich ist, ist bisher noch nicht entschieden, obschon eine schädliche Wirkung schon oft behauptet worden ist.

Besonders in der Aetiologie der Herz- und Gefässkrankheiten ist dem Tabak schon oft eine Rolle zugeschrieben worden. Unsere positiven Kenntnisse sind aber noch recht gering. Wir haben deshalb versucht, mit Hülfe der feinsten uns zur Verfügung stehenden Methoden festzustellen, ob sich ein Einfluss des Rauchens auf die Circulationsorgane nachweisen lässt und ob die Art einer solchen Wirkung genauer präcisirt werden kann.

Dass das Tabakrauchen auf die Circulationsorgane wirken kann, geht aus den Erscheinungen der sog. „Nicotinvergiftung" beim übermässigen Rauchen hervor. Bei der acuten Vergiftung stehen freilich die Symptome von Seiten des Intestinaltractus und des Nervensystems so im Vordergrund, dass die Circulationsorgane keine erhebliche Alteration erkennen lassen. Bei der chronischen Tabakvergiftung dagegen lassen sich neben den Affectionen des Magendarmcanals, der zuführenden Luftwege, des Nervensystems und des Sehorgans deutlich Veränderungen des Herzens bezw. der Gefässe erkennen. Schon lange bekannt sind die Palpitationen, die Irregularität und Frequenzvermehrung des Pulses, die man bei starken Rauchern findet. Dornblüth führte ausserdem schon



1877 an, dass Cigarrenarbeiter oft an Herzklopfen leiden[1]). Ausserdem treten oft abnorme Sensationen in der Herzgegend auf, die bis zum Bild einer Angina pectoris anwachsen können, andererseits ist oft Dyspnoe, auch Anfälle von typischem Asthma cardiale vorhanden[2]). Favarger[3]) unterscheidet 3 Stadien der Vergiftung: 1. Herzklopfen; seltener statt dessen schmerzhafte Empfindungen in der Präcordialgegend oder im Epigastrium. 2. Leichte Insufficienzerscheinungen, entsprechend dem „weakened heart". 3. Asthmatische Anfälle. Er weist auf die Aehnlichkeit der Erscheinungen mit denen bei Myocarditis und Fettdegeneration hin, die sich auch in dem Auftreten von Arrhythmie und Herzverbreiterung äussere. Er beklagt den Mangel an Obductionsbefunden und führt selbst einen Fall an, der ihm dafür zu sprechen scheint, dass Tabakmissbrauch zu organischen Herzaffectionen führen kann. Ein Mann, der Erscheinungen von Tabakintoxication gezeigt hatte, starb an einer Blutung aus einem Ulcus ventriculi. Bei der Section fand sich Dilatation und Fettdegeneration des Herzens, keine Arteriosklerose. Doch beweist dieser eine Befund selbstverständlich nichts.

Viel häufiger werden die Symptome von Seiten der Circulationsorgane auf functionelle Störungen zurückgeführt. So handelt Romberg in seinem Lehrbuch der Herz- und Gefässkrankheiten die Tabakvergiftung unter den Neurosen ab. Am nächsten liegt wegen der Analogie der Herzbeschwerden mit der Coronarsklerose die Annahme einer vasoconstrictorischen Wirkung, und Kreuzfuchs[4]) fasst nicht nur die Angina pectoris der Raucher, sondern auch die schmerzhafte Müdigkeit in den Beinen, den epigastrischen Schmerz und den Meteorismus als Ausdruck von Gefässkrämpfen auf. Besonders wichtig ist die von Erb[5]) festgestellte Thatsache, dass das Rauchen in der Aetiologie des intermittirenden Hinkens eine ganz hervorragende Rolle spielt. Külbs[6]) fand bei Rauchern vorübergehende Zustände von Blutdrucksteigerung, doch concurrirt in seinen Fällen Alkohol- und Tabakmissbrauch. In einem später von ihm mitgetheilten Fall[7]) erkrankte ein 23jähriger Mann nach 3—4wöchigem starken Cigarettenrauchen an Schwindel etc., hatte dann mehrere Tage lang Bradycardie und Herabsetzung des Blutdrucks.

Für die Annahme einer Vasoconstriction bei Tabakvergiftung ist vielfach die Thatsache maassgebend, dass das Nicotin, das nach allge-

---

1) Dornblüth, Sammlung klinischer Vorträge. 1877. No. 122. S. 1116.

2) s. bes. Lauder Brunton, The effect of tobacco in health and disease. Practitioner. 1905. Bd. 2. S. 54.

3) Favarger, Ueber die chronische Tabakvergiftung und ihren Einfluss auf Herz und Magen. Wiener med. Wochenschr. 1887. S. 323, 360 etc.

4) Kreuzfuchs, Nicotin und Arteriosklerose. Wiener med. Wochenschr. 1909. No. 39.

5) Erb, Ueber Dysbasia angiosclerotica. Münchener med. Wochenschr. 1904. S. 905.

6) Külbs, Zur Pathologie des Blutdrucks. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 84. S. 518.

7) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 89. S. 477.



meiner Annahme den wichtigsten, nach Lehmann[1]) den allein wirksamen Bestandtheil des Cigarrenrauches darstellt, nicht nur auf das Herz, sondern auch auf die Vasomotoren wirkt. Es bewirkt neben einer Reizung der intra- und extracardialen Hemmungscentren des Herzens eine Reizung sowohl des Vasomotorencentrums in der Medulla oblongata als auch der peripherischen vasoconstrictorischen Apparate[2]). In mittleren Dosen wirkt es stark vasoconstrictorisch[3]). Das macht eine Gefässcontraction durch Tabakgenuss recht wahrscheinlich und würde viele erwähnten Erscheinungen der chronischen Tabakvergiftung gut erklären.

Man ist aber noch weiter gegangen und hat das Tabakrauchen für die Entstehung von Arteriosklerose verantwortlich gemacht. Doch fehlt der Beweis hierfür vollständig. In den Fällen von sog. Coronarsklerose, in denen der Tabakgenuss angeschuldigt wird, hat es sich wohl oft nicht um eine wirkliche Sklerose der Coronararterien gehandelt, sondern nur um eine „Pseudoangina“, und in den meisten Fällen schwinden die Anfälle bei Tabakabstinenz prompt, so dass es sich nur um functionelle Zustände handeln kann, bei denen eine Veränderung der Coronararterien, selbst eine vasomotorische, nicht einmal nothwendig vorhanden zu sein braucht[4]). Klemperer[5]) beschreibt 2 Fälle von Arteriosklerose bei relativ jugendlichen Rauchern. „Bei beiden Fällen glaube ich den langjährigen Tabakmissbrauch als Hauptursache frühen Eintretens der Arteriosklerose ansehen zu müssen.“ Ein Beweis ist das natürlich nicht. Wenn Zebrowski[6]) nach Injection von (übrigens nicotinfreien) Extracten an der Aorta Nekrose der Media und Intimaverdickung, am Herzen parenchymatöse Veränderungen gesehen hat, so scheinen uns doch noch viele Einwände möglich. Da das Original aber tschechisch geschrieben ist, ist uns eine Beurtheilung unmöglich.

Eine Wirkung des Tabakrauchens auf die Function des Herzens und der Gefässe wird also durch die Nicotinaufnahme erklärt, dagegen fehlt noch der Beweis für die Möglichkeit einer Erzeugung organischer Krankheiten. Doch lässt sich die Möglichkeit nicht ausschliessen, dass aus Veränderung der Herzcontractionen eine Degeneration des Myocards, aus dauernder Gefässcontraction eine Arteriosklerose entsteht. Damit gewinnt die Frage an Wichtigkeit, ob bei reichlichem Tabakgenuss, auch ohne dass es zu eigentlichen Intoxicationserscheinungen kommt, Veränderungen in der Function des Herzens und der Gefässe sich nachweisen lassen.

---

1) Lehmann, Untersuchungen über das Tabakrauchen. Münchener med. Wochenschr. 1908. S. 723.

2) s. Heinz, Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. Bd. 1. S. 1055. 1905.

3) Pick, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42. S. 400.

4) s. Mackenzie, Herzkrankheiten. Deutsche Uebersetzung. Berlin, Springer. 1910.

5) Klemperer, Einige Erfahrungen über Aetiologie und Therapie der Arteriosklerose. Therapie der Gegenwart. 1905. S. 481.

6) Zebrowski, Ueber die Wirkung eingeathmeten Tabakrauches auf Thiere. Cit. nach Virchow-Hirsch Jahresbericht. 1908. Bd. 2. S. 754.

Bisher ist die Frage noch wenig untersucht. Ratner[1]) hat neuerdings an Thieren und an Menschen Versuche über die Wirkung eingeathmeten Tabakrauches angestellt, aber seine Versuche beziehen sich nur auf die acute Wirkung. Er fand, dass bei Nichtrauchern das Rauchen eine Pulsverlangsamung hervorruft, bei Gewohnheitsrauchern dagegen nicht. Nicotinfreie Cigarren verlangsamten den Puls nicht.

Von der Wirkung chronischen beschwerdefreien Tabakgenusses ist fast nur eine leichte Pulsbeschleunigung bekannt. Troitzki[2]), der 600 Personen daraufhin untersuchte, fand sie bei allen Rauchern. Tscheschischin[2]) zählte im Durchschnitt bei Nichtrauchern eine Pulsfrequenz von 71,55, bei Rauchern von 81,24.

Wir haben nun Versuche, die der eine von uns (St.) schon früher begonnen hatte, gemeinsam fortgeführt, um festzustellen, ob sich eine schädigende Wirkung des Rauchens auf die Circulation überhaupt nachweisen lässt und ob es möglich ist, die Wirkung auf das Herz und auf die Gefässe auseinanderzuhalten. Es war von vornherein klar, dass sich nur mit den exactesten Methoden der Diagnostik ein Erfolg erhoffen liess, und dass die Untersuchungen sich auf längere Zeit erstrecken mussten. Das bedingte auf der anderen Seite die Schwierigkeit, alle anderen Einflüsse, die auf die untersuchten Functionen einwirken konnten, auszuschalten. Wir glaubten am sichersten zu gehen, wenn wir die Untersuchungen nur an uns selbst anstellten, immer zur gleichen Zeit, aber nur an den Tagen, an denen keine besonderen Umstände einen störenden Einfluss erwarten lassen konnten.

Die Versuche wurden zuerst am Ende des Wintersemesters 1908/09 angestellt, nachdem wir beide mehrere Monate lang möglichst viel (Cigarren) geraucht hatten. Wir rauchten beide täglich 6—8 schwere Cigarren, verschiedene Sorten, meist Mexico, auch Importen. Dann rauchten wir gar nicht oder nur gelegentlich eine Zigarre und stellten am Ende des Sommersemesters wieder die gleichen Versuche an. Die tägliche Arbeit, die ganze Lebensweise und der Ernährungszustand waren während der ganzen Zeit gleich, nur fühlten wir uns beide am Ende des Sommersemesters (also der rauchfreien Periode) etwas müder als im Frühjahr, so dass man vielleicht hätte annehmen können, dass ein schädlicher Einfluss des Rauchens auf die Circulation sich dadurch hätte der Erkennung entziehen können, dass im Sommer an ihre Stelle ein Einfluss der Ermüdung auf die Circulationsorgane hätte treten können. Doch scheint das, wie aus den Versuchen hervorgeht, nicht oder nur in geringem Maasse der Fall gewesen zu sein. Auf eine dritte Periode, wieder mit starkem Rauchen, wurde verzichtet, weil es uns schwierig schien, nach so langer Zeit festzustellen, ob die übrigen Bedingungen genau dieselben seien, wie in den früheren Versuchsreihen.

---

1) Ratner, Experimentelle Untersuchungen über die physiologische Wirkung des Tabakrauches. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 113. S. 198.

2) Cit. nach Loebisch, Art. Tabak in Eulenburg's Realencyklopädie. Bd. 24. S. 1. 1900.



Zu bemerken ist noch, dass der eine von uns, St., seit dem zwanzigsten Lebensjahre Raucher ist, seit 10 Jahren meist viel geraucht hat, dazwischen mehrmals Monate lang (1903 und 1905) das Rauchen ganz gemieden und sich in der Zeit der Rauchabstinenz wohler gefühlt hatte. Während der Zeiten besonders starken Rauchens (30—40 französische Cigaretten oder 6—8 schwere Mexico-Cigarren im Tag) hatten sich bisweilen leichte Beklemmungsgefühle oder unangenehme Sensationen in der Herzgegend und Müdigkeit in den Beinen gezeigt. Auch während der Versuchszeit traten derartige Symptome, wenn auch nur in geringem Maasse, in der Rauchperiode auf. Dagegen wurden die Extrasystolen, die bei St. schon im 15. Lebensjahre constatirt worden sind und bisweilen fast in jeder Minute, bisweilen viel seltener auftreten, während der Rauchperiode nicht häufiger. N. hat mit 10 Jahren begonnen zu rauchen, aber sehr mässig. Im 20. Jahre war er vorübergehend starker Raucher, seit 10 Jahren raucht er durchschnittlich 1 Cigarre täglich, seit 2 Jahren ausserdem noch ziemlich viel Shagpfeife und Cigaretten. Während des jetzigen Versuches fühlte er in der Rauchperiode häufig Unbehagen und etwas Oppression auf der Brust. In der Rauchabstinenz verschwand diese rasch, und die ganze Stimmung war viel wohler. Die Herzaction war immer regelmässig.

Zuerst wollen wir die Versuche mittheilen, die feststellen sollten, ob überhaupt ein Einfluss auf die Circulationsorgane nachgewiesen werden kann. Da es sich nur um geringfügige Veränderungen handeln konnte, mussten wir die feinste Methode anwenden, die uns zur Zeit zu Gebote steht. Das feinste Reagens auf alle Veränderungen der Circulationsorgane ist die Pulsfrequenz. Da aber eine Schädigung zunächst immer nur die Leistungsfähigkeit der Circulationsorgane bei hohen Anforderungen, also die Reservekraft, betrifft, so muss, um solche Schädigungen zu erkennen, die Pulsfrequenz nach erhöhten Anforderungen untersucht werden. Die grössten Anforderungen, die wir experimentell der Circulation aufbürden können, bestehen in der Ausführung bestimmt dosirter Muskelarbeit. Deshalb ist die beste Methode der functionellen Prüfung der Circulationsorgane immer noch die besonders von Jaquet und seinen Schülern[1]) angewandten Methode der Pulszählung nach dosirter Arbeit und während der Erholung von der Anstrengung.

Wir führten die dosirte Arbeit mit dem Gärtner'schen Ergostaten aus. Nach einer Anzahl von Vorversuchen wurden die Versuche immer Morgens nach dem ersten Frühstück ausgeführt; die Arbeit wurde so abgemessen, dass die Erschöpfung nahezu erreicht war. Vor Beginn der Arbeit wurde nicht nur so lange Ruhe gehalten, bis die Pulsfrequenz sich nicht mehr änderte, sondern jedes Mal im Ganzen mindestens eine Viertelstunde. Die Zahlen bei St. waren folgende:

---

1) Christ, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 53. S. 102. — A. Staehelin, Ebendas. Bd. 59. S. 79 und Bd. 67. S. 147. — R. Staehelin, Zeitschr. f. Biol. Bd. 49. S. 199.

Tabelle 1. **Zunahme der Pulsfrequenz nach Arbeit bei St.**

Datum	Geleistete Arbeit in Kilogrammmetern	Zahl der Umdrehungen	Dauer der Arbeit Min.	Puls vor Arbeit (Mittel)	Pulsfrequenz nach Arbeit: Minuten								
					sofort	1	2	4	6	8	10	15	20
9. II.	3200	165	$5^{1}/_{2}$	78	164	120	98	92	84	88	88	82	86
10. II.	3900	162	$5^{1}/_{2}$	83,3	164	120	108	90	98	92	92	92	90
11. II.	3600	165	$5^{1}/_{2}$	84	144	122	102	104	108	102	98	94	96
Mittel	3600	163	$5^{1}/_{2}$	81,8	157,3	120,7	102,7	95,3	96,7	93,3	92,7	89,3	90,7
Zunahme					+ 75,5	+ 38,9	+ 20,9	+ 13,5	+ 14,9	+ 11,5	+ 10,9	+ 7,5	+ 8,9
24. VII.	3500	165	$5^{1}/_{2}$	80,3	120	112	108	98	96	94	96	90	88
26. VII.	3650	165	$5^{1}/_{2}$	66	120	—	76	76	78	78	76	78	76
27. VII.	3800	165	$5^{1}/_{2}$	81,3	132	112	—	100	—	90	—	92	92
4. VIII.	4000	165	$5^{1}/_{2}$	70,6	120	90	84	84	84	80	84	84	76
Mittel	3740	165	$5^{1}/_{2}$	74,5	124	104,7	89,3	89,5	86	85,5	85,3	86	83
Zunahme					+ 49,5	+ 30,2	+ 14,8	+ 15,0	+ 11,5	+ 11,0	+ 10,8	+ 11,5	+ 8,5

Aus der Tabelle geht hervor, dass die Versuche unter sich gute Uebereinstimmung zeigen, so dass die Mittelwerthe gut verglichen werden können.

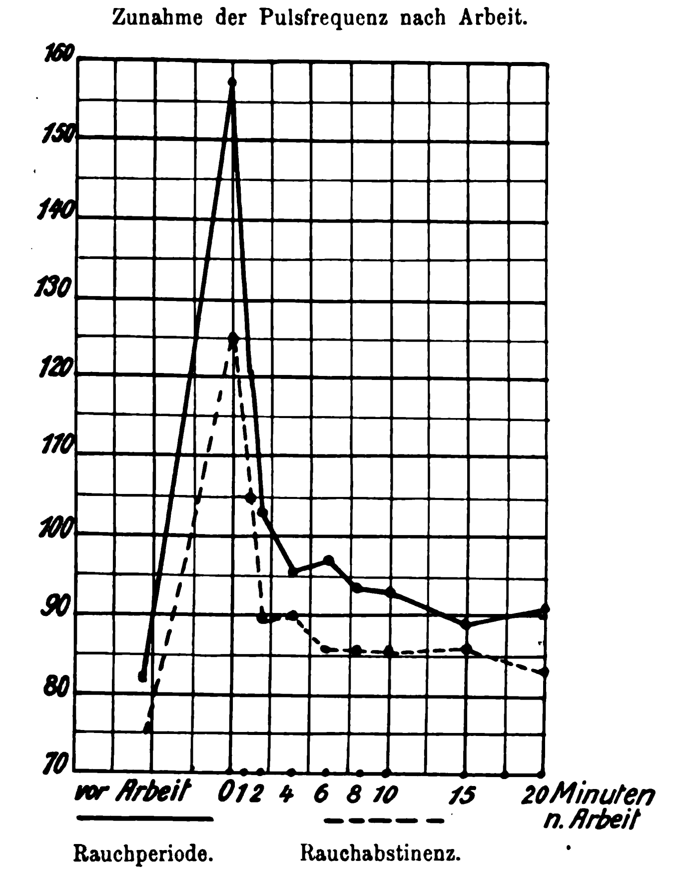
Die Pulsfrequenz vor dem Beginn der Arbeit zeigt ziemlich starke Schwankungen an den verschiedenen Tagen, doch war sie an jedem einzelnen Tage constant, und jede Zahl stellt das Mittel von 3 unmittelbar folgenden Zählungen dar, deren Ergebniss höchstens um 4 Schläge differirte. Das Mittel der ganzen Perioden ergiebt in der Zeit der Rauchabstinenz 74,5 gegenüber 81,8 in der Rauchperiode. Es hatte auf die Pulsfrequenz keinen Einfluss, ob vorher schon eine Cigarre geraucht worden war oder nicht. Das Rauchen einer oder mehrerer Cigarren vermehrte die Pulsfrequenz bei St. nicht. Wir haben also hier beim gleichen Individuum die Erhöhung der Pulsfrequenz durch den Tabakgenuss constatirt, was mit den oben erwähnten Thatsachen in Uebereinstimmung steht, dass bei Gewohnheitsrauchern der Durchschnitt der Pulszahl höher ist als bei Nichtrauchern. Schon das beweist einen Einfluss auf die Circulationsorgane.

Deutlicher tritt dieser Einfluss zu Tage bei den Werthen der Pulsfrequenz nach Arbeit. Wie aus Tabelle I hervorgeht und in der Curve graphisch dargestellt ist, geht die Pulsfrequenz in der Rauchperiode während der Arbeit viel stärker in die Höhe als in der Controlperiode, und zwar ist die Pulsfrequenz sofort nach der Arbeit im Mittel 33 Schläge grösser, und bei Berücksichtigung des verschiedenen Anfangswerthes ergiebt sich ein Unterschied in der Zunahme der Pulsfrequenz von 26 Schlägen. Dabei ist nicht nur im Durchschnitt der Versuche die Steigerung eine grössere, sondern in allen Versuchen der Rauchperiode ist sie grösser als in denen der Controlperiode, das Minimum der Steigerung in der Rauchperiode (60 Schläge am 11. II.) liegt höher als das Maximum der Controlperiode (54 Schläge am 26. VII.). Die geleistete Arbeit war in beiden Perioden annähernd gleich, in der rauchfreien so-

gar noch etwas grösser. Nach der anfänglichen Steigerung fällt die Pulsfrequenz rasch ab, aber in der Rauchperiode bleibt während der ersten 6 Minuten die Erhöhung noch grösser, erst von der 8. Minute an verläuft die Erholung, sowie sie sich in der Rückkehr der Pulsfrequenz auf den Ruhewerth ausdrückt, ungefähr gleich. Ganz erreicht wird der Anfangswerth auch nach 20 Minuten nicht, da bei so grosser Arbeitsleistung die Erholung immer länger als eine halbe Stunde dauert[1]).

Ganz ähnlich verhielt sich die Pulsfrequenz nach Arbeit bei N., nur waren die Unterschiede zwischen der Rauchperiode und der Rauchabstinenz

Zunahme der Pulsfrequenz nach Arbeit.



Rauchperiode. Rauchabstinenz.

noch deutlicher ausgesprochen als bei St. Leider sind die Zahlen verloren gegangen, so dass wir sie nicht mittheilen können.

Ein solches Verhalten der Pulsfrequenz nach Arbeit, eine stärkere Erhöhung der Schlagfolge unmittelbar nach Beendigung der Arbeit und eine langsamere Erholung, finden wir bei allen Fällen von Herzinsufficienz, bei Herzkranken, in der Reconvalescenz von Infectionskrankheiten etc. Wir müssen deshalb wohl annehmen, dass sie den Ausdruck einer Schädigung der Circulationsorgane darstellt, dass also der starke Tabakgenuss, auch wenn er noch nicht zu schwereren Intoxicationserscheinungen ge-

1) Vgl. die oben citirten Arbeiten und Herzfeld, Med. Klinik. 1909. S. 539.



führt hat, auf die Circulation schädigend einwirkt. Ob aber der Angriffspunkt des Giftes das Herz oder die Gefässe sind, ist damit noch nicht entschieden.

Unsere Methoden, den Zustand des Herzens und der Gefässe gesondert zu erkennen, sind immer noch unvollkommen. Die einzige Methode, die Thätigkeit und Leistungsfähigkeit des Herzens direct zu erkennen, ist das Elektrocardiogramm. Wir haben deshalb Elektrocardiogramme in beiden Perioden aufgenommen, aber bei keinem von uns konnte ein Unterschied gefunden werden, weder in der Ruhe noch nach Arbeit. Dass das freilich kein absoluter Gegenbeweis gegen eine directe Herzwirkung ist, geht aus den Untersuchungen von Nicolai und Simon[1]) hervor.

Den Zustand der Arterien können wir einigermaassen aus der Höhe des Blutdrucks erkennen. Der maximale Blutdruck betrug, mit breiter Quermanschette durch Palpation des Radialpulses bestimmt, im Mittel (die einzelnen Werthe sollen weiter unten angeführt werden):

bei St. in der Rauchperiode 163 cm H_2O, bei Rauchabstinenz 155 cm H_2O
„ N. „ „ „ 146 „ „ „ „ 146 „ „

Bei St. bewirkte also das Rauchen eine geringe Steigerung des Blutdrucks, doch ist sie im Verhältniss zur durchschnittlichen Vermehrung der Pulsfrequenz nur gering. Bei N. bleibt der Blutdruck genau gleich.

Aber auch für die Gefässe gilt, dass geringfügige Veränderungen nur dann in die Erscheinung treten können, wenn ihre Leistung in erhöhtem Maasse in Anspruch genommen wird. Das einfachste Mittel dazu ist auch hier die Ausführung einer genau abgemessenen Arbeit. Wir haben deshalb den Blutdruck vor und nach Arbeit gemessen und dabei die Versuche genau gleich angestellt wie bei der Untersuchung der Pulsfrequenz.

Tabelle 2. **Maximaler Blutdruck nach Arbeit bei N.**

Datum	Geleistete Arbeit in Kilogrammmetern	Zahl der Umdrehungen	Dauer der Arbeit Min.	Druck vor Arbeit cm H_2O	Druck nach Arbeit in cm H_2O nach Minuten										
					sofort	1	2	3	4	5	6	7	8	10	15
11. II.	3600	150	5	147	168	—	—	152	—	152	—	158	—	—	—
27. II.	4750	150	5	145	—	—	190	—	—	146	—	—	—	148	148
Mittel				146	168	—	190	152	—	149	—	158	—	148	148
Zunahme					+22		+44	+6		+3		+12		+2	+2
30. VII.	3800	150	5	145	190	180	172	—	158	—	154	—	152	144	140
4. VIII.	3650	150	5	147	199	170	168	—	150	—	140	—	138	130	142
Mittel				146	194	175	170	—	154	—	147	—	145	137	141
Zunahme					+48	+29	+24		+8		+1		−1	−9	−5

1) Nicolai und Simon, Med. Klinik. 1909. S. 160.

Tabelle 3. **Maximaler Blutdruck nach Arbeit bei St.**

Datum	Geleistete Arbeit in Kilogrammmetern	Zahl der Umdrehungen	Dauer der Arbeit Min.	Druck vor Arbeit cm H_2O	Druck nach Arbeit in cm H_2O nach Minuten										
					sofort	1	2	4	6	8	10	15	20	25	30
10. II.	3900	162	5½	160	180	—	—	—	167	—	160	160	—	—	—
12. II.	3800	165	5½	162	175	—	165	165	162	—	158	152	153	152	160
22. II.	3600	165	5½	168	190	—	182	—	—	158	157	—	—	—	162
Mittel	3800	164	5½	163	183	—	173	165	164	158	158	156	153	152	161
Zunahme					(+ 20)		+10	+2	+1	—5	—5	—7	—10	—11	—2
26. VII.	3650	165	5½	155	—	231	—	169	163	152	—	—	171	174	174
27. VII.	3800	165	5½	162	—	171	—	177	147	—	136	—	152	—	171
4. VIII.	4000	165	5½	149	190	172	165	140	—	145	135	150	144	147	148
Mittel	3800	165	5½	155	190	171	165	162	155	148	135	150	156	160	164
Zunahme					(+ 35)	(+ 36)	+10	+7	± 0	—7	—20	—5	+1	+5	+9

Es ergiebt sich aus den Tabellen 2 und 3, dass der Druck durch die Arbeit immer gesteigert wird, dann im Verlauf von etwa 2—4 Minuten zum Ruhewerth absinkt und bisweilen später vorübergehend unter diesen hinuntergeht. Doch zeigen sich ziemlich erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchen. Die anfängliche Steigerung scheint im Ganzen in der Periode der Rauchabstinenz etwas höher zu sein, was man vielleicht auf eine bessere Reactionsfähigkeit der Arterien beziehen könnte, es ist aber zu bemerken, dass die Bestimmungen unmittelbar nach Beendigung der Arbeit immer unsichere Ergebnisse liefern, weil drei Factoren hier das Resultat trüben können, die den Blutdruck in unberechenbarer Weise zu steigern im Stande sind, nämlich die dyspnoische Vasomotorenreizung, die vertiefte, oft etwas unregelmässige Athmung (nach Art des Valsalva'schen Versuches) und die psychische Erregung. Letztere lässt sich nicht vermeiden, namentlich nicht bei Selbstversuchen, wenn die Versuchsperson weiss, dass die Vorbereitungen zur Blutdruckmessung in höchster Eile getroffen werden müssen, damit nicht zu viel Zeit bis zur ersten Messung vergeht. Die später folgende Blutdrucksenkung ist nicht in allen Versuchen ausgesprochen. Bei N. scheint sie nur während der Rauchabstinenz vorhanden, bei St. scheint sie in dieser Periode später einzutreten, aber auch länger anzuhalten als in der Rauchperiode.

Noch weniger deutlich sind die Resultate der Minimaldruckbestimmungen. Zum Theil rührt es daher, dass die Bestimmung des minimalen Blutdruckes, die wir nach der Recklinghausen'schen Methode ausführten, überhaupt schwierig war. Das Abnehmen der Schwankungen der Tonometernadel bei sinkendem Manschettendruck, das den Minimaldruck anzeigen soll, erfolgt bei Gesunden häufig nicht plötzlich, sondern ganz allmählich, und gerade bei uns Beiden war trotz sorgfältigem Anlegen der Manschette das Kleinerwerden der Oscillationen oft nicht scharf. Wir haben immerhin versucht, die Grenze festzustellen, bisweilen auch auscultatorisch den Minimaldruck bestimmt, aber überhaupt keinen deut-



lichen Einfluss der Arbeit einwandsfrei feststellen können, da die ersten Werthe nach Beendigung der Arbeit ja, wie beim Maximaldruck, nicht verwerthet werden können. Die Mittelzahlen sind folgende:

Tabelle 4. **Minimaldruck nach Arbeit.**

	Vor Arbeit	Nach Arbeit: Minuten									
		0—1	2	4	6	8	10	15	20	25	30
N. Rauchperiode . . .	77	80	90	80	84	76	80	75	—	—	—
N. Rauchabstinenz . . .	81	68	78	74	72	74	74	76	—	—	—
St. Rauchperiode . . .	106	105	104	105	105	116	111	105	101	106	108
St. Rauchabstinenz . . .	103	90	95	96	91	93	91	88	90	96	97

Der Minimaldruck sagt uns aber erst etwas, wenn wir ihn in Beziehung zum Maximaldruck setzen und die Amplitude berechnen. Diese, die Differenz zwischen dem (palpatorisch bestimmten) maximalen und dem (oscillatorisch bestimmten minimalen) Druck ist aus Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5. **Blutdruckamplitude nach Arbeit.**

	Vor Arbeit	Nach Arbeit: Minuten									
		0—1	2	4	6	8	10	15	20	25	30
N. Rauchperiode . . .	69	88	100	72	65	82	60	73	—	—	—
N. Rauchabstinenz . . .	65	126	97	96	75	71	63	65	—	—	—
St. Rauchperiode . . .	57	78	69	60	59	42	47	51	52	46	53
St. Rauchabstinenz . . .	52	100	96	66	64	55	44	62	66	64	67

Bei beiden Individuen ist also die Amplitude unmittelbar nach Beendigung der Arbeit vergrössert, und zwar auffallender Weise beide Male in der rauchfreien Periode stärker. Wenn man berücksichtigt, dass mit dieser stärkeren Vergrösserung der Amplitude eine relativ geringere Beschleunigung des Pulses einhergeht, so könnte man geneigt sein, hieraus Schlüsse auf einen veränderten Circulationsmechanismus zu ziehen. Doch stehen dem die erwähnten Bedenken in Bezug auf die ersten Blutdruckwerthe unmittelbar nach der Arbeit gegenüber. Im späteren Verlauf der Erholung zeigt sich bei St. insofern ein Unterschied, als die Amplitude in der Periode der Rauchabstinenz nach vorübergehender Verkleinerung längere Zeit höher bleibt als am Anfang. Wir können aber auch hieraus keine sicheren Schlüsse ziehen, da die Zahl der Beobachtungen zu klein ist. Man gewinnt aber den Eindruck, als ob mit dieser Methode der Blutdruckmessung nach Arbeit noch manche Resultate zu gewinnen wären, freilich in weit ausgedehnten mühsamen Versuchen.

Wir suchten von Anfang an noch eine andere Methode zur Functionsprüfung der Arterien zu finden, um einen Einblick in die Art der Tabakwirkung zu gewinnen. Zuerst versuchten wir die von Otfried Müller



angegebene plethysmographische Methode[1]). Sie besteht darin, dass die Volumcurve des Armes geschrieben wird, während am Sulcus bicipitalis internus ein thermischer Reiz applicirt wird. Dabei verändert sich der Contractionszustand der Arteria brachialis und damit auch das Volumen des Vorderarmes. Bei Anwendung eines Kältereizes verkleinert es sich, die plethysmographische Curve sinkt, bei Anwendung eines Wärmereizes wächst das Volumen an, die Curve steigt. Je nach der Reactionsfähigkeit der Arterien wird das Sinken bezw. Steigen der Curve erheblicher ausfallen und länger andauern. O. Müller fand auch bei Arteriosklerose geringe Reaction, besonders auf Kältereiz, und empfiehlt die Methode für die Functionsprüfung der Arterien.

O. Müller macht selbst auf eine Reihe von Fehlerquellen aufmerksam. Nicht nur das Wasser im Plethysmographen, sondern auch die Luft im Zimmer muss immer die gleiche Temperatur haben, die Versuchsperson muss lange Zeit vor Beginn des Versuches im gleichen Raum verweilt haben, psychische Reize müssen nach Möglichkeit ferngehalten werden etc. Wir haben alle diese Versuchsbedingungen eingehalten, es gelang uns aber nicht, an zwei aufeinander folgenden Tagen einigermaassen gleiche Curven zu erhalten. Wir haben daraufhin die Application des thermischen Reizes modificirt, namentlich haben wir statt des von Müller empfohlenen Auflegens von Eisstücken, das ja nicht immer in genau gleicher Weise ausgeführt werden kann, einen Schlauch angelegt und Eiswasser unter Controlle eines Thermometers durchlaufen lassen, das auf der Haut auflag u. s. w., aber auch so wurden die Resultate nicht besser. Die Methode war daher für unsere Zwecke, wo es auf den Nachweis geringer Unterschiede ankam, nicht brauchbar[2]).

Wir haben deshalb eine Methode versucht, die sich auf folgende Ueberlegung stützt[3]): Wenn der Arm erhoben wird, so lastet auf dem Blut in einer Fingerarterie ein viel geringerer hydrostatischer Druck, als wenn der Arm herunterhängt. Bleibt beim Erheben des Armes das Volumen der Arterien gleich und tritt keine Veränderung des peripheren Widerstandes auf, so muss der Blutdruck in den Fingerarterien um eben so viel abnehmen als der Druck der Blutsäule betragen hat, die jetzt nicht mehr auf ihr lastet. Lässt man den Arm jetzt hängen, so muss der Druck in der Fingerarterie ebenso viel zunehmen, also um so viel Centimeter Wasserdruck, als der Arm jetzt tiefer hängt, multiplicirt mit dem specifischen Gewicht des Blutes. In Wirklichkeit ist das nicht der Fall, sondern die Differenz des Druckes in der Fingerarterie ist viel geringer, weil das Spiel der Vasomotoren die Circulationsverhältnisse im

---

1) O. Müller, Zur Functionsprüfung der Arterien. Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 38, 39.

2) Der eine von uns ist mit der Nachprüfung der klinischen Brauchbarkeit der Methode beschäftigt. Ueber die Resultate soll in der Dissertation von Frl. Hellendahl berichtet werden.

3) Die theoretische Begründung siehe bei Nicolai, Mechanik des Kreislaufs. Nagels Handbuch der Physiologie. Bd. 1. S. 779f. Ueber die klinische Brauchbarkeit der Methode wird Herr Dr. Broese berichten.

Arm momentan so verändert, dass der Wechsel im hydrostatischen Druck wenigstens zum Theil compensirt wird. Es ist anzunehmen, dass diese Compensation um so vollkommener ist, je besser die Arterien reagiren. Der Gedanke lag daher nahe, auf dieser Grundlage eine Functionsprüfung der Arterien aufzubauen, namentlich da wir im Gärtnerschen Tonometer einen Apparat zur Bestimmung des Blutdruckes in den Fingerarterien besitzen.

Wir gestalteten die Versuche folgendermaassen: Der zu Untersuchende sass auf einem bequemen Stuhl und hielt die Hand abwechselnd auf eine bequeme Unterlage in 5 verschiedenen Höhenlagen. Die Höhe, in der sich der untersuchte Finger befand, wurde genau gemessen, ebenso die Höhe des Sternalansatzes der 3. Rippe (Höhe des Vorhofs). Der Untersucher legte jedesmal die Manschette des Gärtner'schen Tonometers an und bestimmte in bekannter Weise den Druck bei dem der Finger eben intensiv roth wurde. Der Versuch wurde so lange wiederholt, bis 5 Bestimmungen in jeder Höhenlage gemacht waren. Dass während der ganzen Zeit vollkommene Ruhe eingehalten und alle störenden Einflüsse ferngehalten wurden, ist selbstverständlich. Die Versuche wurden sowohl im Frühjahr (nach starkem Rauchen), als auch am Ende des Sommersemesters (nach Rauchabstinenz) immer zur gleichen Zeit auf demselben Stuhl bei annähernd gleicher Zimmertemperatur angestellt. Ein Beispiel für einen einzelnen Versuch möge folgen:

Tabelle 6. **Versuch an N, 7. VIII. 1909.**

Höhe des Fingers über dem Boden[1])	Druck in mm Hg					
172	1) 32	2) 36	3) 34	4) 43	5) 40	Mittel 39,0
153	60	53	59	61	65	59,6
129	70	76	68	72	72	71,6
101	86	85	88	85	92	87,2
58	110	108	112	113	108	110,2

Zu erwähnen ist noch, dass in einigen Versuchen etwas grössere Differenzen zwischen den einzelnen 5 Bestimmungen vorkamen, namentlich in der obersten Höhenlage (bei fast senkrecht erhobenem Arm), seltener auch bei der Lage der Hand etwa 15—30 cm oberhalb der Herzhöhe. Auch diese abweichenden Werthe wurden in Rechnung gezogen. Selbstverständlich ist, dass die Lage der Hand und des Fingers immer so gestaltet wurde, das nicht etwa durch Abknickung des Fingers und Druck der Fingermanschette die Arterie abgeklemmt werden konnte.

Die Mittelwerthe der 5 Bestimmungen aller Versuche und das daraus berechnete Verhältniss zwischen Druck und Aenderung der Höhenlage sind in Tabelle 7 zusammengestellt. Die Druckwerthe sind in mm Hg angegeben, die Druckdifferenzen sind auf cm Blut umgerechnet unter der Voraussetzung, das Blut habe ein specifisches Gewicht von 1058 besessen.

1) Herzhöhe 111 cm.



Tabelle 7. **Blutdruck in der Fingerarterie.**

	Höhe des Fingers über dem Boden cm	Blutdruckwerthe mm Hg					Differenz im Blutdruck mm Hg	Differenz im Blutdruck cm Blut	Differenz in der Höhe des Fingers	Auf 1 cm Höhendifferenz kommt eine Druckdifferenz von cm Blut
		Mittel der einzelnen Versuche				Mittel mm Hg				
Nicolai Rauchperiode (Herzhöhe = 112 cm)		29. III., 1	29. III., 2	30. IV.	2. V.					
	173	—	—	—	42,8	42,8				
	153	45,2	45,6	45,5	46,4	45,7	2,9	3,7	20	0,18
	129	67,6	68,4	64,4	66,8	66,8	21,1	27,1	24	1,13
	101	89,6	90,8	84,2	90,0	88,6	21,8	28,0	28	1,00
	60	105,6	114,0	107,0	108,6	108,8	20,2	25,9	41	0,63
Nicolai Rauchabstinenz (Herzhöhe = 111 cm)		3. VIII.	5. VIII.	7. VIII.						
	172	33,6	22,8	39.0		31,8				
	153	34,6	47,6	59,6		47,3	15,5	19,9	19	1,05
	129	53,2	57,6	71,6		60,8	13,5	17,3	24	0,72
	101	80,1	78,0	87,2		81,8	21,0	27,0	28	0,96
	58	104,4	107,0	110,0		107,1	25,3	32,5	43	0,75
Staehelin Rauchperiode (Herzhöhe = 104 cm)		29. III., 1	29. III., 2	30. IV.	2. V.					
	168	—	—	—	40,0	40,0				
	156	42,2	41,2	46,4	50,6	45,1	5,1	6,5	12	0,54
	132	56,6	53,0	62,6	63,6	58,9	13,8	17,8	24	0,74
	104	81,2	77,2	84,4	92,0	83,7	24,8	31,8	28	1,14
	57	107,0	114,2	114,2	118,4	113,4	29,7	38,3	47	0,81
Staehelin Rauchabstinenz (Herzhöhe = 104 cm)		3. VIII.	5. VIII.	7. VIII.						
	168	43,5	27,0	28,6		33,0				
	156	43,0	52,4	56.8		50,7	17,7	22,7	12	1,81
	132	55,5	77,0	64,6		65,7	15,0	19,3	24	0,80
	104	77,0	87,0	80,6		81,5	15,8	20,3	28	0,73
	57	115,0	117,2	109,2		113,8	32,3	41,5	47	0,88

Aus der Tabelle geht zunächst hervor, dass die Mittelwerthe der Versuchsreihen gut genug übereinstimmen um daraus die Mittelwerthe zu ziehen. Einzig die Werthe für die oberste Höhenlage zeigen so grosse Differenzen, dass es nicht statthaft ist sie zu Berechnung zu verwenden. Ausserdem haben wir für die Rauchperiode nur eine Versuchsreihe.

Die wichtigsten Zahlen sind für uns die der letzten Spalte. Sie geben die Differenz der Blutdruckwerthe (in cm Blut ausgedrückt) pro 1 cm Differenz in der Höhe des Fingers an. Wenn gar keine Compensation der Lageveränderung durch vasomotorische Wirkung vorhanden ist, so wird bei 1 cm Aenderung in der Lage des Fingers die Differenz im Blutdruck genau 1 cm Blut betragen, der Werth wird = 1. Ist die Compensation dagegen vollkommen, so bleibt der Blutdruck bei jeder Lage des Fingers gleich, pro 1 cm Lageveränderung beträgt die Blutdruckänderung = 0. Je geringer also die Werte der letzten Spalte sind, um so besser ist die Compensation, um so besser reagiren die Vasomotoren. Zur besseren Uebersicht sollen daher die Werthe in Tabelle 8 zusammengestellt werden. Wir lassen dabei aus den bereits erwähnten Gründen die Zahlen für die oberste Höhenlage des Fingers weg.

Tabelle 8. **Aenderung des Blutdrucks (in ccm Blut) pro 1 cm Höhendifferenz.**

	Nicolai		Staehelin	
	Rauchperiode	Rauch-abstinenz	Rauchperiode	Rauch-abstinenz
Arm erhoben	1,13	0,72	0,74	0,80
Arm wenig über Herzhöhe .	1,00	0,96	1,14	0,73
Arm unterhalb Herzhöhe .	0,63	0,75	0,81	0,88
Mittel	0,871	0,808	0,888	0,819

Die Compensation ist also bei Nicolai in der Rauchperiode in zwei Höhenlagen, oberhalb der Herzhöhe = 0, nur unterhalb der Herzhöhe gut. Während der Rauchabstinenz wird sie oberhalb der Herzhöhe besser, nur in einer Lage, unterhalb des Herzens schlechter. Bei Staehelin dagegen ist sie in der Nähe des Herzens während des Rauchens schlecht, nach dem Aufhören besser, in den beiden extremeren Lagen bleibt sie in der Rauchabstinenz ungefähr gleich. Wenn man aber bedenkt, wie viele Fehlerquellen (auch Fehler im Messen der Fingerhöhe!) vorkommen können, so wird man das Hauptgewicht auf den Mittelwerth legen. Und dieser zeigt eine ganz ausgesprochene Verbesserung der Compensation während der Rauchabstinenz.

Wir sind also zum Schluss berechtigt, dass fortgesetztes stärkeres Rauchen auch dann, wenn es nicht zu eigentlichen Intoxicationserscheinungen führt, die Anspruchsfähigkeit der Gefässe schädigt. Ob daneben noch eine directe Wirkung auf das Herz vorhanden ist, können wir nicht mit Sicherheit sagen. Die Elektrocardiogrammversuche sprechen nicht dafür, sind aber auch kein absoluter Gegenbeweis. Jedenfalls scheint die vasomotorische Wirkung im Vordergrund zu stehen. Dass sie im Stande wäre, an sich eine Arteriosklerose zu erzeugen, halten wir nicht für wahrscheinlich, dass sie aber ihr Entstehen begünstigen kann, ist sehr wohl möglich.



XVIII.

Aus der Kgl. Nervenklinik der Charité
(Director: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Th. Ziehen).

Wirkungen von Temperatur- und anderen Hautreizen auf das Gefässsystem.[1)]

Von

Dr. **Fritz Munk.**

(Hierzu Tafel VIII—XI.)

Die zahlreichen Untersuchungen über die durch Badereize hervorgerufenen Circulationsveränderungen beziehen sich zum weitaus grössten Theil auf die Veränderungen des Pulses und des Blutdrucks. Erst durch Mosso wurden mittels des von ihm construirten Plethysmographen auch die peripheren Volumenschwankungen demonstrirt. Bekanntlich beruht dieser Apparat auf dem Brown-Séquard'schen Gesetz, wonach die Innervation der peripheren Gefässe eine doppelseitige ist, so dass auf bestimmte Reize symmetrische Reaction eintritt. Winternitz (1) hat sich dieses Apparates zu Untersuchungen bei Theilbädern, Ottfried Müller (2) bei Vollbädern bedient. Die ausführliche Literatur über die bisherige Kenntniss der Circulationsverhältnisse bei hydropathischen Proceduren finden wir im Lehrbuch von Matthes zusammengestellt.

Beim Studium über die Wirkungen der Gasbäder bei Nervenkranken in der Königl. Nervenklinik der Charité wurde mir von Herrn Geheimrath Ziehen auch die Beobachtung der Veränderung des Plethysmogramms vor und nach dem Bade empfohlen. Die Aufnahme einer grossen Anzahl von Plethysmogrammen bei Nervenkranken liess zunächst diese Untersuchungen aussichtsreich und lohnend erscheinen. Es zeigte sich, dass jeder Patient nicht allein sein charakteristisches Plethysmogramm aufwies, sondern es traten dabei auch häufig Symptome des Gefässsystems in Erscheinung, die sonst uns entgangen wären. So z.B. zeigte eine Patientin mit Friedreich'scher Krankheit sehr häufige kleine blitzartige Gefässkrämpfe, ebenso waren bei einer Patientin (multiple Sklerose) mit einer linksseitigen Atrophie der Zunge, bestehende leichte Zuckungen der Gesichtsmusculatur mit Gefässkrämpfen im Arm einhergehend. Bei anderen

1) Nach einem Vortrag, gehalten am 2. April 1910 auf dem Internationalen Congress für Physiotherapie in Paris.



Patientinnen, besonders bei psychisch gestörten, war das Verhältniss der plethysmographischen- zur Athemcurve von der Norm abweichend u. s. w. Es liegen mir mehr als 200 Curven, die vor und nach dem Bade bei verschiedenen Patienten, von einzelnen in grösserer Anzahl gewonnen wurden, vor. Vergleichende Betrachtung dieser Curven lehrt, dass der Einfluss eines Bades in den Eigenthümlichkeiten der plethysmographischen Curve nicht zum Ausdruck kommt, letztere vielmehr durch die momentane Disposition des Patienten bestimmt wird. Auf Vollständigkeit dürfen allerdings, trotz der grossen Zahl, meine Untersuchungen in dieser Richtung keinen Anspruch erheben.

Ich ging nun dazu über, die plethysmographischen Aufnahmen im Bade selbst anzustellen, um vor Allem die Veränderung des Blutvolumens während des Bades festzustellen. Die Versuchsperson lag dabei in möglichst wagrechter Lage, mit bequem gestütztem Kopf, meist bis zur Mitte des Sternums mit Wasser bedeckt, im Bade. Der eine Arm befand sich in dem, auf einem Stuhl im Wasser in etwa der Höhe des Mundes des Patienten aufgestellten Mosso'schen Armplethysmographen. Der andere Arm war unter Wasser und diente zur Bestimmung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz.

Bei ruhiger Lage — es gehört meist einige Uebung der Versuchsperson dazu, bis gleichmässige, brauchbare Resultate gewonnen werden können — beobachtet man während eines Bades im Allgemeinen eine beinahe gerade verlaufende Curve, die häufig unter Kleinerwerden der Pulse ganz allmählich, fast unmerklich gegen Ende des Bades etwas abfällt. Bei höher als 37° temperirten Bädern ist häufig ein erhebliches Schwanken um die 0-Linie auffallend, das wohl auf die bei dieser Temperatur erhöhte Labilität des Gefässtonus hindeutet.

Nach dieser Feststellung versuchte ich den Einfluss der Temperaturreize auf die Haut plethysmographisch darzustellen, indem ich die Badetemperatur veränderte. Der Zufluss des Wassers geschah durch einen gegen die Wand der Badewanne gerichteten weiten Schlauch; der Abfluss durch eine sich etwas über dem Wasserspiegel befindliche Oeffnung einer weiten Röhre, die in das vorhandene Ausflussrohr der Wanne gesteckt werden konnte.

Die Curve 1 stellt die Veränderungen, wie sie durch die verschiedenen Temperaturreize bei einem 60jährigen Patienten mit mässiger Arteriosklerose auftraten, dar. Zunächst eine vollkommen gerade Linie bei 33° C. Nach Oeffnung des Warmwasserhahnes steigt die Volumencurve an. Sobald der Zufluss des warmen Wassers durch Schliessung des Hahnes aufhört, fällt die Curve wieder. Dieser Vorgang wiederholt sich bei jeder neuen Temperaturänderung. Nachdem 39° erreicht waren, wurde kaltes Wasser eingelassen. Sofort sinkt die Volumencurve. Ein Ansteigen der Curve nach Unterbrechung des Kaltwasserzuflusses bei 38° C. bemerken wir nicht. Nach weiterer Abkühlung bis zu 37° C. fällt die die Curve so stark, dass ein neuer 0 - Punkt eingestellt werden muss. Während die einzelnen Pulscurven bisher an Grösse relativ der Höhe der Volumencurve entsprachen, im Uebrigen aber regelmässig blieben, zeigt der Puls hier bei 37° Unregelmässigkeiten, die sich jedoch, nachdem



der Kaltwasserzufluss aufhört, wieder verlieren. Bei weiterer Abkühlung bis auf 35° C. tritt dagegen ein Frostzittern ein, von dem sich der Patient während 5 Minuten nicht erholt, erst ein erneuter Zufluss von warmem Wasser bringt ihn wieder zur Ruhe. Bei 36° C. zeigen sich wieder ruhige, regelmässige Pulse und gegen Ende steigt die Curve bei Erhöhung der Temperatur bis zu 37° wieder an.

Diese Curve ist zunächst lediglich die Illustration der längst bekannten physiologischen Thatsache:

Bei Wärmereizen werden die peripheren Gefässe dilatirt, das Blut fliesst nach der Peripherie, bei Kältereizen ist es umgekehrt.

Dagegen bringt sie die Dauer eines Temperaturreizes in bisher nicht bekannter Deutlichkeit zur Anschauung. Wir bemerken, dass das periphere Gefässsystem alsbald nach Ablauf eines Temperaturwechsels das Bestreben hat, sich der neuen Temperaturumgebung anzupassen. Vergleichen wir in dieser Beziehung unsere Curve, die, wie gesagt, von einem Menschen mit Arteriosklerose stammt, mit den folgenden Curven, die in gleicher Weise von jungen, gesunden Menschen gewonnen wurden, so beachten wir einen Unterschied in der Anpassungsfähigkeit der beiden Gefässsysteme. Bei den beiden jugendlichen Patienten (siehe Curve 2 und 3) folgt übereinstimmend der durch einen Kältereiz bewirkten Contraction der Gefässe — angezeigt durch das Sinken der Volumencurve und Kleinerwerden der Pulse — nach kurzer Zeit eine Dilatation, wodurch annähernd wieder der Zustand erreicht wird, wie er vor dem Reiz bestand. Dadurch ist es diesen Versuchspersonen möglich, auch in kurzer Zeit erfolgte Abkühlungen um mehrere Grade, z. B. von 40° C. auf 34° C., also sehr starke Reize (siehe Curve No. 3) ohne besondere Störung zu überwinden. Die sogenannte physikalische Wärmeregulation reicht dazu aus. Anders verhält sich das arteriosklerotische Gefässsystem. Obgleich auf dem Wege der Abkühlung (siehe Curve 1) die Temperatur von 37° C. längere Zeit eingehalten wird, sehen wir kaum ein Wiederansteigen der Curve. Das Gefässsystem ist daher auch nicht mehr im Stande, den nächsten Kältereiz zu überwältigen, es tritt Frostzittern ein. Dasselbe Verhalten zeigte noch ein anderer Arteriosklerotiker sowie ein Mensch mit einer Bleiintoxication (Radialislähmung). Man kann sich denken, dass wohl mit dem Frostzittern Wärme durch erhöhten Stoffwechsel infolge der Muskelarbeit geschaffen werden soll, da wohl auch die Wärmeabgabe durch mangelnde Contractionsfähigkeit der Gefässe erhöht sein wird.

Wie wir später sehen werden, kommt dieser Unterschied der Function des normalen und pathologischen Gefässsystems auch beim Blutdruck zur Geltung. Auf die Vermehrung und stärkere Anspannung der sogen. Elasticitätselevationen bei den durch Kältereiz bedingten Gefässcontractionen, die an den Curven deutlich wahrzunehmen ist (siehe Curve 2 und 3) komme ich ebenfalls bei der Besprechung der Blutdruckänderungen nochmals zurück.

Nachdem uns der Plethysmograph ein so gutes Bild der Vorgänge im Gefässsystem bei peripheren Temperaturreizen gegeben hat, dürften wir den Aeusserungen auf andere Hautreize der Bäder ebenfalls mit Er-

wartung begegnen. Allein, weder irgend einem durch Badezusätze erzielten Hautreize, noch den Reizen des faradischen oder galvanischen Stromes im Bade folgte eine Reaktion auf der Curve. Auf der folgenden Curve (No. 5) sehen wir trotz Ein- und Ausschaltens des galvanischen und des faradischen Stroms eine gerade Volumenkurve. Auch die Pulse zeigen keine Veränderung durch den jeweiligen Reiz. Erst durch den Zufluss von warmem Wasser wird ein rasches erhebliches Ansteigen der Kurve bewirkt. Die Kurven von Kohlensäure und Sauerstoffbädern zeigen ebenfalls keinen Einfluss der Gasreize auf die periphere Blutfülle an, sie sind in einer früheren Arbeit (3) schon veröffentlicht.

Bei den letzteren Bädern ist es erstaunlich, dass die Volumenkurve keine Veränderung aufweist, denn bekanntlich tritt im CO_2-Bade eine starke Hyperämie der Haut auf, während nach neueren Beobachtungen umgekehrt im O-Bade die Hautcapillaren contrahirt sind. Selbst das von den Patienten häufig angegebene durch CO_2 bewirkte subjective Wärmegefühl kam plethysmographisch nicht zum Ausdruck. Aus diesem Befund ergiebt sich darum mit Sicherheit, dass die Hyperämie bei CO_2- und die Anämie der Haut bei O-Einwirkung nur lokal sind und nicht durch das Centralnervensystem erst reflectorisch erzeugt werden, wie dies bei thatsächlicher Wärmezufuhr bzw. -abgabe der Fall ist. Diese Thatsache ist übrigens auch schon äusserlich am Körper des Badenden selbst wahrzunehmen, indem die durch die CO_2-Einwirkung geröthete Partie des Körpers genau abgegrenzt ist gegen die nicht dem Badewasser ausgesetzten Hauttheile. Allein durch diese Thatsache ist schon die von Senator-Frankenhäuser aufgestellte Theorie, wonach die Wirkung der Kohlensäure auf besonderen thermischen Contrastwirkungen beruhen soll, hinfällig, denn eine solche würde nur durch das Centralnervensystem vermittelt und müsste daher symetrisch sein.

Es bedarf noch der Aufklärung, welcher Art die im CO_2-Bade auftretende Hyperämie ist. Jedenfalls zeichnet sie sich gegenüber der secundären Hyperämie nach länger dauernder Kälteeinwirkung durch eine intensive Röthe aus. Das Blut in den Capillaren scheint unter verstärktem Druck zu stehen, denn Einstiche in die hyperämische Haut mit genau abgemessener Spitze förderten mehr als die doppelte Menge Blut zu Tage als die gleichen Einstiche auf der symmetrischen Körperstelle, die der CO_2 nicht ausgesetzt war. Dies deutet wohl auf einen gewissen arteriellen Charakter der Hyperämie oder jedenfalls auf beschleunigten Blutstrom in den Capillaren hin.

Schliesslich bleibt die Frage noch offen, wie die beiden Gase ihre Wirkungen zu Stande bringen. Durch Untersuchungen am enthaarten Albinoohr konnte ich feststellen, dass der am Menschen beobachtete Gegensatz in der Wirkung der beiden Gase auch bemerkbar war, wenn das Ohr nur den Gasen selbst ausgesetzt war. Temperaturwirkungen konnte ich ausschalten, indem ich die Gase zunächst durch warmes Wasser leitete. Es zeigte sich nun, dass die bekannten periodischen Schwankungen in den Gefässen des Kaninchenohrs in ihren Füllungsstadien bei der CO_2 viel stärker waren und auch etwas länger verweilten. Nach längerer Einwirkung traten dann die allerfeinsten Capillaren, die

vorher kaum wahrnehmbar waren, zu Gesicht und entleerten sich im Contractionsstadium der grösseren Gefässe nicht mehr. Die letztere Erscheinung konnte ich bei der Sauerstoffeinwirkung nie beobachten. Nach der Entfernung des Ohres aus dem Glasballon trat nach beiden Gasen eine sehr starke, einige Zeit anhaltende Hyperämie des Ohres auf. Es besteht also kein Zweifel, dass der Unterschied in der Wirkung der beiden Gase nicht etwa auf ihrer verschiedenen specifischen Wärme beruht, die Wirkung selbst also nicht eine physikalische, sondern vielmehr eine chemische ist. Ob dabei die Gase durch die Haut eindringen, ist noch nicht genügend festgestellt. Vielleicht wird durch die Kohlensäureanreicherung das von Bier sogenannte „Blutgefühl“ in der Haut ausgelöst, das einem Bedürfniss der Gewebe nach Blut entspricht, wenn der Sauerstoffaustausch gehindert ist. Nach Bier soll dadurch eine active Hyperämie erzeugt werden können und der äusseren Haut soll dieses Vermögen in besonders hohem Masse zukommen. Wenn nun in der ganzen Körperhaut und vielleicht auch noch im Unterhautzellgewebe eine solche capilläre Hyperämie im CO_2-Bade hervorgerufen wird, so würde dies natürlich eine Entlastung des Herzens bedeuten.

Für die Entstehung des Wärmegefühls im CO_2-Bade sind zweierlei Annahmen möglich. Es könnte eine secundäre Folge der auftretenden Hyperämie sein, oder aber man kann mit Goldscheider eine specifische Wirkung der Kohlensäure auf die Wärmeempfindungsendapparate in der Haut annehmen. Letztere Erklärung wird durch die Thatsache gestützt, dass das Wärmegefühl meist vor der sichtbaren Hauthyperämie auftritt.

Bevor ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen über die Veränderungen von Puls und Blutdruck im Verlauf der obigen Badeproceduren aufzähle, möchte ich einige Worte über die dabei in Anwendung gekommenen Apparate sagen. Am Anfang meiner Untersuchungen bediente ich mich des Gärtner'schen Tonometers und des Jaquet'schen Sphygmographen. Ersteres lieferte im Vergleich mit anderen Apparaten ganz brauchbare Resultate, nur durfte die Hand, an der gemessen wurde, natürlich nicht dem Wasser ausgesetzt werden. Von den aufgenommenen Sphygmogrammen gilt im Allgemeinen dasselbe, was eingangs über den Werth der Plethysmogramme vor und nach dem Bade gesagt ist. In einzelnen pathologischen Fällen konnte ich allerdings z. B. Extrasystolen im Bade verschwinden sehen. Ich gebe hier nur eine Curve eines Patienten mit Pulsus quadrigeminus aequalis, der nach dem Bade jeweils nicht mehr vorhanden war. (Siehe Sphygmogramm Tafel XI.)

Durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Geh.-Rat Ziehen konnte ich bei meinen späteren Untersuchungen über das Uskoff'sche Sphygmotonometer verfügen. Dieser Apparat liefert bei den Aufnahmen des Blutdrucks nicht nur gleichzeitig ein Sphygmogramm und die Angabe der Pulsfrequenz, sondern er hat für wissenschaftliche Arbeiten auch den grossen Vorzug die Resultate graphisch zu fixiren.

Ottfried Müller (2) und Strasburger (4) haben die Wirkung von Bädern auf den Blutdruck systematisch festgestellt. Als ich nun daran ging, die Resultate dieser Forscher mit dem Uskoff'schen Apparat nachzu-



prüfen, fiel mir ein nicht unerhebliches Abweichen meiner Zahlen auf. Bei hohen Temperaturen fand ich den Blutdruck relativ höher, bei niederen Badetemperaturen relativ niedriger. Es stellte sich bald heraus, dass diese Differenz zum Theil auf den angewandten verschiedenen Apparaten beruhte. Uskoff schreibt vor, die erste deutliche Erhebung der Pulscurve als den Maximaldruck anzusehen. Es sind nun häufig 10—12 Pulsschläge auf der Curve verzeichnet, die so allmählich grösser werden, dass Schwierigkeiten und Zweifel entstehen können, eine einzelne Curve zu wählen. Durch Vergleich der Werthe von Uskoff mit den Werthen von Recklinghausen, was ja am gleichen Apparat geschehen kann, indem man ausser der geschriebenen Curve die Werthe durch Fühlen des Pulses gewinnt, fand ich eine Erklärung meiner von den anderen Forschern abweichenden Resultate. Ich beobachtete bei hohen Temperaturen, bei denen die Gefässe stark erweitert, die Pulszahlen hoch waren, dass die Curve schon deutliche Erhöhungen zeigte, während der Puls noch nicht zu fühlen war, bei niederen Temperaturen war die Differenz weit geringer. Die beiden Curven geben ein Beispiel dieser Thatsache (siehe Tafel XI). Während die Curve aufgenommen wurde, controlirte ich den Puls und machte beim Verschwinden und Wiedererscheinen meine Angaben, die wie angegeben von den Werthen auf der Curve differirten. Bei der Anwendung des Uskoff'schen Apparates zu hydrotherapeutischen Untersuchungen muss daher diese Differenz berücksichtigt werden. Ausserdem sind die Werthe bei verschiedenen Uskoff-schen Apparaten nicht genau gleich und im allgemeinen höher als die Werthe nach Riva-Rocci.

Die Ursache dieser Erscheinung liegt vielleicht darin, dass bei hoher Temperatur die Radialis dilatirt und schlaff ist, sodass die geringe Menge Blut, die Anfangs durch die Manschette durchdringt, noch keine fühlbare Welle erzeugen kann, während dies in der bei niederer Temperatur contrahirten Arterie möglich ist. Andererseits wird bei hoher Temperatur eine grössere Blutwelle in den durch die Manschette abgeschlossenen Armstumpf getrieben, die heftiger an den oberen Rand der Manschette schlägt, als wenn bei niederer Temperatur die andringende Blutmenge geringer ist.

Es sei hier noch auf eine Erscheinung an den Pulscurven des Sphygmogramms hingewiesen. Wir sehen auf der Curve No. 5 bei 30° C. die sog. dikrote Welle in die Nähe des Curvengipfels gerückt gegenüber der Curve bei 40° C. Da wir dieses Phänomen bei den meisten Sphygmogrammen in Bädern mit niederer Temperatur beobachten, andererseits in den contrahirten Gefässen doch ein höherer Druck angenommen werden muss, so wird dadurch die von Frey-Krehl'sche Auffassung, die damit einen höheren Mitteldruck in der Arterie angezeigt sehen, wesentlich gestützt. Die Vermehrung der sog. Elasticitätselevationen bei der Contraction der Gefässe, welche in gleiche Beziehung zur Höhe des Blutdrucks gebracht wird, ist in ausserordentlicher Deutlichkeit auf den plethysmographischen Curven zu sehen. (Siehe Curve 2 und 3).

Nachdem wir auf den plethysmographischen Curven die Tendenz und die Fähigkeit des peripheren Gefässsystems, sich in kurzer Zeit nach einem thermischen Reiz wieder auf den status quo ante einzu-

stellen, beobachten konnten und wenn wir uns ausserdem die Schwankungen in der Pulsfrequenz vor Augen halten, so werden die üblichen Blutdruckbestimmungen vor und nach dem Bade für uns erheblich an Bedeutung verlieren. Es erklären sich daraus auch theilweise die vielen Widersprüche in der Literatur über diese Frage.

In den meisten Fällen ist bei Bädern von etwa 32—37° eine erhebliche Aenderung des Blutdrucks nur am Anfang des Bades, also während der ersten Reizwirkung, zu beobachten, während der Blutdruck am Ende des Bades meist wieder zur Anfangsnorm zurückgekehrt ist.

Die folgenden Tabellen geben die Verhältnisse der Pulsfrequenz und des Blutdrucks bei den 3 Versuchspersonen, von denen die plethysmographischen Aufnahmen stammen. Bei No. 1 und 2 wurde der Blutdruck bei genauer Wiederholung der Temperaturreize im Bade, die bei der Aufnahme des entsprechenden Plethysmogramms angewandt waren, in den angegebenen Zeitpunkten bestimmt. Bei No. 3 gelang es mir, die Blutdruckbestimmung an einem Arm auszuführen, während der andere Arm das Plethysmogramm lieferte. Zur Möglichkeit des Vergleichs mit den bisherigen Zahlen in der Literatur habe ich die Werthe nach Riva-Rocci mit der von Recklinghausen'schen Armmanschette bestimmt.

Betrachten wir zuerst die Tabellen der Bäder mit constanter Temperatur. Der erste Werth bei 0 wurde gewonnen, nachdem die Versuchsperson mindestens 3 Minuten ruhig auf einem Fahrbett gelegen hatte, da die Blutdruck- und Pulsverhältnisse im Stehen und im Liegen bekanntlich oft nicht geringe Unterschiede aufweisen. Alle Untersucher, welche bei ihren Beobachtungen diese Vorsicht unterlassen haben, müssen daher wesentlichen Täuschungen ausgesetzt gewesen sein. Gewiss beruhen auch die Differenzen der Angaben in der Literatur neben Anderem zu einem grossen Theil auf diesem Versäumniss. Vergleichen wir die Werthe vor und nach den Bädern, so ist der geringe Unterschied auffallend. Auch die Werthe, die wir bei 4 minutlichen Aufnahmen gewannen, zeigen keine erheblichen Excursionen. Ebenso wenig ist bei den ansteigenden Temperaturen ein etwa gesetzmässig paralleles Verhalten des Blutdrucks bemerkbar, was bezüglich der Pulsfrequenz dagegen bei allen drei Personen durchaus zutrifft. Die Curven von No. 1 (arteriosklerotische Versuchsperson) divergirt bei 30°, bei 37° und bei 40° von den Curven No. 2 und No. 3. Bei 30° bemerken wir einen herabgesetzten Blutdruck, bei 40° eine ständige Steigerung, während die beiden jungen Menschen umgekehrtes Verhalten zeigen. In diesen Befunden weichen meine Resultate etwas von denen O. Müller's und Strasburger's ab, während sie sonst mit geringen Ausnahmen übereinstimmen. Ob meine beiden jungen Versuchspersonen ein besonders anpassungsfähiges peripheres Gefässsystem hatten oder ob ein anderer Grund der Differenz besteht, vermag ich nicht zu entscheiden.

Bei den Bädern mit wechselnder Temperatur wurde bei Tabelle 1 gleich zu Beginn des Bades mit den Messungen und dem Temperaturwechsel begonnen, während bei 2 und 3 zwischen der ersten und zweiten Messung die Versuchsperson 10 Minuten lang ruhig im Bade lag. Auch auf diesen Curven sind erhebliche Schwankungen des Blutdrucks nur



dann zu verzeichnen, wenn der Reiz durch die Schnelligkeit des Temperaturwechsels sehr stark war und die Aufnahme möglichst im Moment des Reizes geschehen konnte, wie dies wohl bei Curve 1 in absteigender Richtung bei 37°, bei Curve 2 in absteigender Richtung bei 37° und bei 33° und auf Tabelle 7 der Fall war. Tabelle 6, die von der gleichen Person wie Tabelle 7 stammt, bei deren Aufnahme jedoch die Reize durch langsameren Wechsel, also schwächer erzeugt waren, lässt grössere Excursionen der Blutdruckcurve nicht erkennen. Es kommt somit auch durch die Blutdruckcurve zum Ausdruck, wie das Gefässsystem im Stande ist, störende Einwirkungen in kurzer Zeit auszugleichen. Nur die arteriosklerotische Versuchsperson zeigt einen über Minuten hin dauernden, das Frostzittern begleitenden gesteigerten Blutdruck. Im Gegensatz zum Blutdruck und dem peripheren Blutvolumen, welche von der absoluten Temperatur lediglich durch die Stärke des Reizes unabhängige Schwankungen aufweisen, sehen wir bei der Pulsfrequenz ein beinahe gesetzmässiges der absoluten Temperatur paralleles Ansteigen und Fallen.

Es frägt sich schliesslich noch, welche Rückschlüsse wir aus den obigen Erfahrungen auf die Beeinflussung der Herzarbeit durch die Badereize ziehen dürfen. Zu sicheren Schlüssen in dieser Hinsicht müssten die obigen Untersuchungen noch durch die Messungen des Schlagvolumens ergänzt werden, das sich erwiesenermaassen ebenfalls je nach den Anforderungen, die an das Herz gestellt werden, erheblich ändern kann. Berechnungen der Herzarbeit, wie sie Strasburger vorschlägt, habe ich unterlassen, da mir der Werth des Pulsdruckes zu solchen Berechnungen aus theoretischen Gründen nicht zuverlässig erscheint. Selbst die Curve des Pulsdruckes dürfte aus diesen Curven nicht einwandsfrei aufzustellen sein, denn die plethysmographische Pulscurve ist nicht rein arteriell und die sphygmographische Curve des Uskoff'schen Apparates zu sehr durch mechanische Eigenheiten des Apparates beeinflusst.

Allein auch ohne diese Werthe sehen wir aus dem Verlauf meiner Curven, ganz besonders schön auf Tabelle 7,0 = ö, wie die drei Factoren Pulsfrequenz, peripherer Gefässstatus und Blutdruck sich gegenseitig unterstützen in dem Bestreben, Reize für das Herz, insbesondere Temperaturreize, unter möglichster Schonung des Herzens auszugleichen. In der Vollkommenheit dieser Functionen dürfen wir daher ein Kriterium für ein gesundes Gefässsystem erblicken, sodass uns diese Untersuchungen vielleicht einen Maassstab für pathologische Veränderungen in die Hand geben können.

Zusammenfassung:

1. Bei allen Bädern haben nur die Temperaturreize reflectorischen Einfluss auf die periphere Blutvertheilung. Die Wirkung eines Temperaturreizes ist nur vorübergehend, indem durch ausgleichende Veränderungen der Pulsfrequenz, des peripheren Blutdrucks, der peripheren Blutfülle (wohl auch des Schlagvolumens) das Gleichgewicht in möglichst kurzer Zeit wieder hergestellt wird (siehe Curven). Die üblichen Untersuchungen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks vor und nach dem Bade sind daher meist nutzlos.



2. Dem gesunden Gefässsystem gelingt die Ueberwindung eines Reizes in gewissen Grenzen durch die „physikalische Wärmeregulation". Bei dem weniger elastischen, arteriosklerotischen Gefässsystem dagegen ist diese Function gestört, an Stelle der nicht mehr genügend möglichen Gefässcontraction bei einem Kältereiz kann Frostzittern eintreten.
3. Elektrische, Gas- und Salzreize im Bade haben keinen merklichen Einfluss auf die periphere Blutfülle.
4. Die Hyperämie der Haut beim CO_2 und die Anämie beim Sauerstoffbade sind nur locale Wirkungen der Gase, wahrscheinlich auf chemischem Wege hervorgebracht. Mit einer „thermischen Contrastwirkung" lassen sich diese Erscheinungen nicht erklären. Die Senator-Frankenhäuser'sche Theorie trifft daher das Wesen der Gasbäderwirkung nicht.
5. Die Resultate des Uskoff'schen Sphygmotonometer weichen im allgemeinen, bei höheren Temperaturen mehr, bei niederen weniger von dem nach Riva-Rocci gewonnenen Werte ab.

Literaturverzeichniss.

1) Winternitz, Hydrotherapie auf physiol. u. klinischer Grundlage. 2. Aufl.
2) Müller, Ottfried, Archiv für klin. Medicin. 1902. Bd. 74 u. 1905. Bd. 82.
3) Munk, Fritz, Medicinische Klinik. 1910. No. 7.
4) Strassburger, Archiv für klin. Medicin. 1905. Bd. 82.



XIX.

Prüfung einer Methode zur Ermittelung der Anpassungsfähigkeit der Gefässe.

Von

Dr. Broese, Unterarzt beim 8. Ostpr. Inf.-Rgt. No. 45.

Bei der wohl nicht abzuleugnenden Wichtigkeit, welche die Messung des Blutdrucks besitzt, ist es doppelt zu beklagen, dass alle diesen Zweck verfolgenden Methoden mehr oder weniger unvollkommen sind, da sie uns ein Endresultat geben, ohne dass sie es ermöglichen, die einzelnen Factoren, aus denen schliesslich dies Resultat hervorgeht, getrennt zu erkennen und von einander abzugrenzen. Die Leistungsfähigkeit des Herzens können wir jetzt mit Hülfe des Elektrocardiogramms bis zu einem gewissen Grade beurtheilen. Den Antheil aber, welchen das Verhalten der Arterien an dem Zustandekommen des Blutdrucks besitzt, können wir bis jetzt noch nicht in befriedigender Weise feststellen. Eine Functionsprüfung der Arterien würde unsere Blutdruckmessmethoden auf das Wirksamste unterstützen und ergänzen und uns werthvolle Aufschlüsse geben, vor Allem auch über das wichtige Capitel der Arteriosklerose.

Nicolai und Staehelin haben nun eine Methode angegeben, welche eine Functionsprüfung der Arterien ermöglichen soll. Ihr liegen folgende Erwägungen zu Grunde: Hebe ich meinen Arm, so lastet auf dem Blut in der Fingerarterie ein geringerer hydrostatischer Druck, als wenn ich den Arm herunterhängen lasse. Wäre nun das Arterienrohr starr und keiner Volumenänderung fähig, so müsste beim Hochheben des Armes der Blutdruck, welcher auf der Fingerarterie lastet, um so viel abnehmen, als das Gewicht der Blutsäule beträgt, deren Höhe gleich ist der Differenz zwischen den beiden Armhaltungen; in analoger Weise müsste beim Hängenlassen des Armes der Blutdruck um das Gewicht der Blutsäule von der Höhe der Niveaudifferenz vermehrt werden. Habe ich beispielsweise in einer Mittellage des Armes (z. B. Herzhöhe) einen Blutdruck p und hebe ich nun den Arm 50 cm höher, so muss jetzt ein Druck herrschen p — dem Gewicht einer Blutsäule von 50 cm Höhe, senke ich dagegen den Arm um 50 cm, so wird ein Druck resultiren p + dem Gewicht einer Blutsäule von 50 cm Höhe, vorausgesetzt immer, dass sich die Arterien wie ein starres Rohr verhalten. Je mehr nun aber die Arterien im Stande sind, derartigen Blutdruckschwankungen durch Veränderung des Volumens zu begegnen, desto geringer werden die Druckdifferenzen bei wechselnder



Höhe ausfallen. Nicolai und Staehelin haben diese Methode bei ihren Versuchen über die Einwirkung des Rauchens auf die Function der Arterien angewandt. Prof. Staehelin beauftragte mich mit der interessanten Untersuchung, wie weit diese Methode klinisch verwendbar sei. Zu diesem Zweck erschien die Festlegung eines bestimmten Factors, der Vergleiche zwischen den Resultaten verschiedener untersuchter Fälle gestattet, vortheilhaft. Dieses Ziel könnte in folgender Weise erreicht werden: Berücksichtigt man einmal die Höhendifferenz = h und zweitens die Druckdifferenz = p, so ist es klar, dass ein Quotient h/p der Ausdruck sein wird für die Fähigkeit der Arterien, wechselnde Drucke durch Veränderung des Volumens auszugleichen; und zwar wird diese Fähigkeit um so grösser sein, einen je grösseren Werth h/p hat. Haben wir beispielsweise in Mittellage (Herzhöhe) der Hand an einer Fingerarterie mit Hülfe des Gärtner'schen Tonometers den Blutdruck gefunden = 70 mm Hg. Nach Erheben derselben um 50 cm den Blutdruck = 20 mm Hg, und Senken um 50 cm den Blutdruck = 120 Hg, so heisst das offenbar, dass bei Höhendifferenz von 50 cm eine Druckdifferenz entsprechend 50 mm Hg eintritt, es ist also $h/p = {}^{50}/_{50} = 1$. Haben wir aber in einem anderen Fall in Mittellage den Blutdruck = 70 mm Hg gefunden, 50 cm höher = 50 mm Hg und 50 cm tiefer = 90 mm Hg, so heisst das wiederum, dass bei Höhendifferenz von 50 cm eine Druckdifferenz entsprechend 20 mm Hg eintritt, es ist also $h/p = {}^{50}/_{20} = 2{,}5$. In diesem Falle vermag also die Arterie einem über doppelt so grossen Theil der Vermehrung resp. Verminderung des Druckes durch Volumenänderung zu begegnen. Der Quotient h/p kann also als „Functionsindex" angesehen werden.

Die Untersuchung wurde in folgender Weise angestellt: Als Messinstrument diente das Gärtner'sche Tonometer, da dieses ja für die Messung des Blutdrucks in der Fingerarterie angegeben und deshalb für die anzustellenden Untersuchungen als sehr zweckmässig zu bezeichnen ist.

Der Blutdruck wurde in drei Höhenlagen der Hand gemessen und zwar bei Haltung der Hand in Höhe des Ansatzes der 3. Rippe an das Brustbein, dann wird die Hand um 50 cm gehoben und endlich um 50 cm gesenkt. Diese Differenz erwies sich als zweckmässig, da sie einerseits bequem von dem zu Untersuchenden eingestellt werden kann, andererseits auch gross genug ist, um erhebliche Druckschwankungen zu veranlassen. Abgelesen wurde in dem Augenblick der intensivsten Röthung der Fingerbeere. Der zu Untersuchende nahm auf einem Stuhl bequem Platz, wie überhaupt darauf zu achten ist, dass psychische Einflüsse möglichst auszuschalten sind, es sind deswegen auch stets vor Beginn des Protokolls einige Messungen vorgenommen worden, um den Patienten an die Methode zu gewöhnen und ihm die Schmerzlosigkeit derselben vorzuführen, was sich besonders bei weiblichen Patienten in einigen Fällen als nothwendig herausstellte. Es wird nun hintereinander der Blutdruck in Herzhöhe, 50 cm höher und 50 cm tiefer gemessen und dieser Turnus im Ganzen 10 mal wiederholt. Dann wird der Mittelwerth der Druckwerthe in den drei Höhenlagen genommen. Die Diffe-



renz zwischen dem Werth bei Herzhöhe und dem Werth bei 50 cm höher resp. 50 cm tiefer ergiebt dann den Factor p in dem Quotienten h/p, h ist für alle Messungen = 50, so dass man sowohl einen „Functionsindex“ erhält für Vermehrung, wie für Verminderung des Druckes. Ein Beispiel möge dies erläutern. (In den Tabellen bedeutet H. h. Messung in Herzhöhe, + 50 50 cm darüber, — 50 50 cm darunter. Bei den Mittelwerthen in der Tabelle sind Werthe unter 0,5 unberücksichtigt geblieben, solche über 0,5 = 1 gesetzt.)

+ 50	H. h.	— 50
50	90	100
45	65	85
30	60	90
35	65	95
30	80	100
30	70	100
35	70	90
30	75	100
35	65	85
35	65	80
35,5	70,5	92,5

70,5 = Mittelwerth des Blutdrucks in Herzhöhe,
35,5 = „ „ „ 50 cm höher,
92,5 = „ „ „ 50 cm tiefer.

70,5—35,5 = Druckdifferenz bei Druckabnahme
= 35,0 = p.
h = 50, also
$h/p = {}^{50}/_{35} = 1,4.$

92,5—70,5 = Druckdifferenz bei Druckzunahme
= 22,0 = p
h = 50, also
$h/p = {}^{50}/_{25} = 2.$

In diesem Falle ist also der „Functionsindex“ bei erhöhtem Blutdruck grösser, wie bei erniedrigtem. Die Arterie vermag in diesem Falle Erhöhungen besser zu begegnen, wie Erniedrigungen des Druckes.

Eine 10malige Wiederholung der Messung stellte sich als nothwendig heraus, um einen möglichst präcisen Mittelwerth zu erreichen. Es zeigte sich nämlich im Verlauf der Untersuchung, dass die Blutdruckwerthe während der Versuchszeit durchaus nicht gleich bleiben, sondern, dass zum Theil recht erhebliche Schwankungen vorkommen, trotzdem die Versuchsanordnung und das Verhalten des Untersuchten durchaus gleich blieb. Differenzen von 5 mm Hg zwischen den einzelnen Ablesungen können wohl als Fehler der Untersuchungsmethode angesehen werden. Schwankungen aber von 10 und darüber sind jedoch nur so zu erklären, dass trotz der gleichbleibenden äusseren Bedingungen ein Schwanken in der Reactionsfähigkeit der Arterien eintritt. Es stellte sich im Grossen und Ganzen die Erscheinung heraus, dass bei den gesunden Individuen diese Schwankungen sich in relativ engen Grenzen hielten, wie z. B. in Fall 8 der Tabelle.



+ 50	H. h.	— 50
20	55	90
25	55	80
20	55	80
20	50	80
20	55	90
20	55	80
20	50	85
20	60	80
20	55	80
20	55	80

Dagegen zeigte sich bei der Mehrzahl der Individuen, welche neurasthenische Symptome aufwiesen und ganz besonders bei denen, welche einen starken Dermographismus zeigten, ein sehr starkes Schwanken sowohl der Blutdruckwerthe an sich, als auch ganz besonders der Differenz zwischen den verschiedenen Höhenlagen, z. B. Fall 30 der Tabelle.

+ 50	H. h.	— 50
65	85	100
45	75	90
50	65	90
35	60	95
55	60	100
55	55	75
45	80	95
50	70	95
65	80	90
65	85	100

In diesem Falle schwanken die Werthe bei H. h. zwischen 55 und 85, die Werthe bei + 50 cm sogar zwischen 65 und 35, die Werthe bei — 50 cm zwischen 100 und 75. Ferner ist z. B. in Reihe 6 die Differenz zwischen dem Werth in H. h. und + 50 = 0, in der folgenden Reihe = 35. Dieses wechselnde Verhalten der Reactionsfähigkeit der Arterie auf Blutdruckschwankungen ist aber bei einem Neurastheniker und Vasomotoricus nicht weiter verwunderlich, es entspricht durchaus dem Verhalten der Nerven bei dieser Erkrankung, das starke Ansprechen auf Reiz und die ebenso stark und rasch erfolgende Ermüdung. Es schien zu Beginn der Untersuchung, als ob man bei dieser Erscheinung diagnostische Schlüsse ziehen könnte. Es stellte sich jedoch sehr bald heraus, dass die Intensität derselben in keinem Verhältniss steht mit dem vorhandenen nervösen Befund. Bei Leuten, die durchaus in puncto Nervosität einwandfrei waren, traten starke Schwankungen auf, und bei typischen Neurasthenikern wiederum fehlten sie. Es ist deshalb auch davon Abstand genommen, die einzelnen Messungen wiederzugeben und nur in der Tabelle der Mittelwerth aus den ausgeführten 10 Messungen gegeben.

Um einen Anhalt zu gewinnen für die Grösse des Functionsindex und die Breite des Spielraums, den er einnehmen kann, erschien zunächst die Untersuchung einer Reihe normaler Individuen unbedingt noth-

Nummer	Name	Beruf	Alter	Bemerkungen über Gesundheitszustand u. s. w.	Mittelwerth des Blutdrucks bei + 50 in mm Hg	Mittelwerth des Blutdrucks bei H. h. in mm Hg	Mittelwerth des Blutdrucks bei — 50 in mm Hg	Druckdifferenz zwischen H. h. u. + 50 cm in mm Hg	Druckdifferenz zwischen H. h. u. — 50 cm in mm Hg	Functionsindex bei Erheben der Hand um 50 cm	Functionsindex bei Senken der Hand um 50 cm
1.	Z.	Stabsarzt	34 J.	Gesund	35,0	70,0	90,0	35	20	1,4	2,5
2.	E. F.	Unterarzt	25 J.	Gesund	37,0	68,0	92,0	31	24	1,6	2,1
3.	O. B.	Unterarzt	24 J.	Gesund	36,0	71,0	93,0	35	22	1,4	2,3
4.	K. E.	Charitéwärter	26 J.	Gesund	61,0	90,0	113,0	29	23	1,7	2,2
5.	M. S.	Fensterputzer	35 J.	Gesund	38,0	70,0	90,0	32	20	1,5	2,5
6.	M. B.	Unterarzt	24 J.	Gesund	42,0	74,0	99,0	33	25	1,5	2,0
7.	F. R.	Kupferschmied	32 J.	Gesund	50,0	78,0	94,0	28	22	1,8	2,3
8.	W. W.	Unterarzt	26 J.	Gesund	21,0	55,0	83,0	34	28	1,4	1,8
9.	G. A.	Unterarzt	24 J.	Gesund	35,0	70,0	99,0	35	29	1,4	1,7
10.	H. K.	Unterarzt	25 J.	Gesund	30,0	58,0	82,0	28	24	1,8	2,1
11.	J. H.	Unterarzt	26 J.	Gesund	39,0	70,0	96,0	31	26	1,6	1,9
12.	K. Str.	Unterarzt	24 J.	Gesund	80,0	97,0	126,0	17	29	2,9	1,7
13.	A. P.	Charitéwärterin	23 J.	Gesund	53,0	92,0	107,0	39	15	1,3	3,3
14.	W.	Landwirth	16 J.	Gesund	35,0	63,0	92,0	28	29	1,8	1,7
15.	L. P.	Charitéwärterin	21 J.	Gesund	41,0	56,0	85,0	15	29	3,3	1,7
16.	St.	Oberpostschaffner	35 J.	Gesund	36,0	69,0	91,0	33	22	1,5	2,3
17.	F.	Schiffer	26 J.	Dermogr., neurasth. Beschw.	29,0	43,0	49,0	14	6	3,5	8,3
18.	C.	Bäckergeselle	23 J.	Reconvalesc. nach Pneumonie	31,0	71,0	95,0	40	24	1,3	2,1
19.	R.	Schneiderin	20 J.	Dermographie, Neurasthenie	27,0	55,0	67,0	28	12	1,8	4,2
20.	G.	Stütze	21 J.	do.	65,0	85,0	111,0	20	26	2,5	1,9
21.	H.	Tischler	40 J.	do.	21,0	46,0	54,0	25	9	2,0	5,6
22.	v. V.	Inspector	32 J.	do.	61,0	70,0	111,0	9	41	5,6	1,2
23.	H.	Bandagist	32 J.	Basedow	46,0	73,0	104,0	27	31	1,3	1,6
24.	N.	Schneider	21 J.	Dermographie, Neurasthenie	43,0	83,0	114,0	40	31	1,3	1,6
25.	Z.	Kaufmann	42 J.	Tabes	33,0	60,0	88,0	27	28	1,8	1,8
26.	Ze.	Kaufmann	30 J.	Dermographie, Neurasthenie	42,0	67,0	96,0	25	29	2,0	1,7
27.	R.	Arbeiter	39 J.	do.	24,0	62,0	95,0	38	33	1,3	1,5
28.	K. W.	Schneiderin	18 J.	do.	67,0	88,0	89,0	21	1	2,4	50,0
29.	M. Fr.	Comptoristin	16 J.	Dermographie	75,0	96,0	111,0	21	15	2,4	3,3
30.	Sch.	Schmied	23 J.	Dermopraphie, Neurasthenie	53,0	72,0	93,0	19	21	2,6	2,4
31.	H.	Schlosser	33 J.	Dermographie	32,0	77,0	87,0	45	10	1,1	5,0
32.	D.	Schneider	32 J.	Neurasthenie	19,0	46,0	78,0	27	32	1,8	1,5
33.	Gl.	Stütze	23 J.	Dermographie, Neurasthenie	28,0	48,0	66,0	20	18	2,5	2,3
34.	P.	Arbeiter	26 J.	Unfallsneurose	39,0	81,0	108,0	42	27	1,2	1,3
35.	B.	Schlosser	29 J.	Nervöse Beschwerd. n. Unfall	90,0	112,0	128,0	22	1,6	2,3	3,3
36.	Oehm.	Schaffner	24 J.	do.	46,0	75,0	95,0	29	20	1,7	2,3
37.	Kh. Kl.	Ladenmädchen	18 J.	Dermographie, Neurasthenie	24,0	64,0	77,0	20	13	2,5	3,8
38.	H. J.	Kaufsmannsfrau	34 J.	Neurasthenie	34,0	105,0	122,0	49	17	1,0	2,9
39.	Kr.	Wagenputzer	54 J.	Arteriosklerose.	62,0	85,0	124,0	23	39	2,3	1,3
40.	Ju.	Koch	62 J.	do.	56.0	80,0	100,0	24	20	2,1	2,5
41.	M.	Arbeiter	61 J.	do.	35,0	68,0	108,0	33	40	1,5	1,3
42.	Sch.	Secretär	67 J.	do.	36,0	83,0	108,0	47	25	1,1	2,0
43.	Mü.	Zimmermann	65 J.	do.	80,0	112,0	134,0	32	22	1,5	2,3
44.	Sieg.	Krankenpfleger	61 J.	do.	23,0	80,0	102,0	57	22	0,9	2,3
45.	Tr.	Arbeiter	66 J.	do.	19,0	63,0	76,0	44	13	1,1	3,8
46.	Ge.	Arbeiter	60 J.	do.	64,0	81,0	130,0	17	49	2,9	1,0
47.	Sa.	Arbeiter	50 J.	do.	26,0	64,0	82,0	38	18	1,3	2,8
48.	Kron.	Steinmetz	58 J.	do.	34,0	75,0	106,0	41	31	1,2	1,6
49.	Fr.	Bäcker	57 J.	do.	21,0	53,0	56,0	32	3	1,5	16,6
50.	St.	Arbeiter	55 J.	do.	50,0	92,0	100,0	42	8	1,2	6,3



wendig. Es wurde dabei auf eine möglichst grosse Abwechselung gesehen, um den verschiedenen Lebensbedingungen gerecht zu werden und nur solche Individuen gewählt, deren physische wie psychische Constitution als normal anzusehen war. (In der Tabelle Fall 1—16). Ueberblicken wir die Endresultate dieser Versuchsreihe, so kommen wir zu folgenden Ergebnissen. Mit Ausnahme dreier Fälle (12, 14 und 15) ist der Functionsindex bei Druckverminderung kleiner wie bei Druckvermehrung, das heisst, die Arterie vermag Druckerhöhung besser zu compensiren wie Druckerniedrigung.

Die Durchschnittsgrösse des Index bei Druckverminderung beträgt zwischen 1,5 und 1,7, die des Index für Druckvermehrung zwischen 2,0 und 2,4. Schon jetzt zeigte sich die wenig günstige Aussichten verheissende Thatsache, dass die Indexwerthe in recht weiten Grenzen schwankten, ohne dass es möglich war, bestimmte Ursachen für dies Verhalten aufzufinden. Ob eine grössere Anzahl von Untersuchungen eine bessere Gesetzmässigkeit ergeben würde, erschien mehr wie zweifelhaft, und deshalb wurden die oben erwähnten Resultate als Grundlage genommen.

Nunmehr wurde eine Reihe von Personen untersucht, deren nervöse Constitution mehr oder weniger verändert erschien. Es wurden Personen gewählt, welche typische neurasthenische Symptome aufwiesen, besonders auch solche, bei denen ausgesprochener Dermographismus vorhanden war. Bei allen diesen (Fall 17—38) waren die Resultate verwirrend und ohne ersichtliche Tendenz. Die Indexwerthe schwankten in den weitesten Grenzen. Bei vielen war im Gegensatz zu den Gesunden der Index für Druckverminderung grösser wie der bei Druckvermehrung. Bei mindestens ebenso vielen war das Gegentheil der Fall. Viele unterschieden sich in der Grösse der Indices in nichts von den Gesunden, trotzdem sie ausgesprochene Neurastheniker waren. Bei vielen traten ganz bizarre Werthe auf, Werthe, die auf eine fast vollständige Compensation schliessen liessen (z. B. Fall 28), so dass man wieder vor die Frage gestellt wurde, bei welchem Grade hört die Compensation auf, normal zu sein. Bald war die Compensation gut bei erhöhtem, bald bei erniedrigtem Blutdruck. Kurz, es erscheint unmöglich, zu einem Resultat zu kommen.

Als dritte Versuchsreihe wurde die Methode erprobt an Arteriosklerotikern, und zwar wurden Fälle gewählt, die ein einwandfreies klinisches Bild dieser Erkankung boten. (Fall 39 und 50.) Auch hier ist das Resultat als negativ zu bezeichnen. Im allgemeinen erscheinen hier ja allerdings die Indexwerthe unter dem normalen zu bleiben, aber das ist schliesslich wohl selbstverständlich, denn eine arteriosklerotische Arterie wird sich eben mehr oder weniger wie ein starres Rohr verhalten und ihre Fähigkeit, das Volumen zu ändern, verloren haben. Dies Resultat erscheint selbstverständlich. Im übrigen zeigen auch hier verschiedene Fälle wieder ein durchaus anderes Verhalten, so dass nicht einmal dies Resultat durch die Methode bestätigt erscheint. Wir müssen also zu dem Schluss kommen, dass die Functionsprüfung der Arterien, wie sie von Nicolai und Staehelin angegeben ist, klinisch nicht ver-

wendbar ist. Eine grössere Anzahl von untersuchten Personen könnte vielleicht wünschenswerth erscheinen, aber es ist fraglich, ob dadurch das erzielte Resultat in irgend einer Weise beeinflusst wird. Immerhin liegen diesen Ergebnissen über 1500 Messungen zu Grunde, eine Zahl, welche schon zu Folgerungen berechtigt. Der Widerspruch, in welchem die oben gezogene Folgerung steht mit der Thatsache, dass Nicolai und Staehelin diese Methode bei ihren Untersuchungen über den Einfluss des Rauchens auf die Function der Arterien angewandt und brauchbar befunden haben, erklärt sich dadurch, dass es sich dabei um Messungen an ein und demselben Individuum handelt. Es ist klar, dass man mit Hilfe der Methode bei einem Menschen den Functionsindex bestimmen kann und dass derselbe bei ein und demselben Individuum auch eine constante Grösse darstellt. Stelle ich nun wieder Messungen bei demselben Menschen an, nachdem ich ihn unter veränderte Bedingungen gesetzt habe (z. B. Rauchen), so wird sich auch der Index ändern, und dann kann ich aus diesen Aenderungen Schlüsse ziehen auf den Einfluss, welchen diese veränderten Bedingungen auf die Function der Arterien ausgeübt haben. Etwas ganz anderes ist es aber, wenn ich die Indexwerthe zweier verschiedener Individuen miteinander vergleiche, da zeigt es sich eben, wie oben bewiesen, dass für das wechselnde Verhalten der Indexwerthe bei verschiedenen Menschen sich keine Erklärung aus den bestehenden pathologischen Zuständen herleiten lässt, sondern dass eben bei dem Zustandekommen dieser Werthe noch Verhältnisse mitspielen, die individuell verschieden sind und die sich unserer Kenntniss entziehen.

XX.

Aus dem Laboratorium von Prof. J. Pawlow zu Petersburg.

Die Kernprobe von Prof. Ad. Schmidt.

Von

Privatdocent **N. van Westenrijk.**

Die Polemik, welche zwischen Herren Prof. Ad. Schmidt und Th. Brugsch anlässlich der Kernprobe vor kurzem entstanden war, zeigt ein anhaltendes Interesse für den Gegenstand. Meine Mittheilung soll die Ergebnisse meiner Untersuchungen bringen, welche auf Anlass von Prof. Schmidt selbst unternommen wurden und den Zweck hatten, die Probe mittels reiner Hundesäfte im Laboratoriumsversuch zu revidieren. Die Untersuchungen sind im Laboratorium von Professor Pawlow gemacht worden und die Ergebnisse erscheinen erst jetzt im Druck wohl etwas verspätet, da inzwischen andere Mittheilungen und zwar von Hesse, Strauch, Prof. Brugsch erschienen sind, aber sie stützen sich auf viele objective Befunde und bringen Licht in die sich zuspitzende Frage.

Die von Prof. Schmidt in mehreren Mittheilungen angeführten Krankheitsgeschichten, welche die Brauchbarkeit der Probe illustriren sollten, reichen nicht aus. Nur die Versuche mit reinem Magensaft trugen dazu bei, Licht zu werfen auf das geheimnissvolle Verschwinden der Kerne [Strauch[1])]. Die Experimente von demselben Verfasser, die Kerne mittels Trypsin zu lösen, sind mangelhaft und nicht beweisend. Es fehlte an Versuchen, welche die Beziehung der Kerne zum Pankreassaft klarlegen könnten. Nur solche directe Versuche würden die Vermuthung von Prof. Schmidt über specifische Trypsinwirkung bestätigen, falls sie die Lösbarkeit der Kerne beweisen könnten.

Einige solche negativ ausgefallene Versuche mit aus einer Fistel des Menschen gewonnenem Pankreassaft (Wohlgemuth, Glaesser und Popper) wurden in dieser Zeitschrift kritisirt[2]).

So kommen nur meine Untersuchungen mit Hundesäften in Betracht. Ich benutzte Säfte von nach Pawlow'scher Methode operirten Hunden. Die Reinheit und Wirksamkeit derselben stand durch ihre Verwendung für andere wissenschaftliche Zwecke im Laboratorium ausser Frage.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 52.

2) Prof. Ad. Schmidt. Bd. 7. S. 264.



Ich muss kurz das Herstellen der Präparate für die mikroskopische Untersuchung beschreiben. Die nicht mehr schneidbaren Reste von Fleischwürfeln wurden blos gezupft, die festeren Stücke entweder am Gefriermikrotom geschnitten und mit Methylenblaulösung oder Methylgrün in $^1/_2$ proc. Lösung von Essigsäure gefärbt oder in Formalinalkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet und am gewöhnlichen Mikrotom geschnitten und mit Hämatoxylin gefärbt. Die letzte Methode war von Professor A. Maximow zwecks besserer Beweiskraft dringlichst empfohlen.

Ich werde jetzt kurz über die Versuche mit Magensaft berichten, da seine Wirkung auf die Kerne schon von den obenerwähnten Autoren klargestellt worden ist. Ich muss nur erwähnen, dass ich ganz selbständig und scheinbar als der erste das Centrifugiren zu diesem Zwecke angewendet habe. Ich benutzte diese Methode auf Grund des Gedankens, dass die Kerne vom Fleischwürfel losgelöst werden und aus dem Gazebeutel herausfallen könnten, so dass sie bei der Probe am Menschen im ganzen Darmcanal zerstreut der Untersuchung entgehen würden.

Mittels dieser Methode konnte ich immer nach mehrstündiger Behandlung eines in Gaze eingewickelten Fleischwürfels mittels Magensaftes umfangreiche Sedimente am Boden des Centrifugirröhrchens constatiren. Dieselben bestanden aus Resten von Bindegewebe mit Kernen und aus freien Kernen. Manchmal blieb eine ganze Menge von Kernen am Sarkolemmschlauche haften, welcher zufällig nicht in Zerfall gerieth, im Ganzen aber von Muskelbündelchen losgelöste Kerne mitschleppend wie ein Socken niedergefallen war, was ein Bild von „Kerncylindern“ zum Vorschein brachte. Die Menge von Kernen im Sediment hing von der Dauer der Verdauung, theilweise auch von der Beschaffenheit des Saftes ab. Aber auch bei längerer Verdauung in frischen Portionen des Saftes bis zu 3 Tagen blieben die Kerne gut erhalten. Diese meine ersten Versuche in dem Laboratorium von Prof. Ad. Schmidt sind von ihm in der obenerwähnten Mittheilung citirt worden.

Der Fleischwürfel nimmt immer ein halb durchsichtiges Aussehen und eine Neigung zum leichten Zerfall an, was wohl vom Verlust des Bindegewebegerippes abhängt. Er kann schon bei vierstündiger Verdauung eine Hälfte einbüssen, bei länger dauernden Versuchen bleibt von dem ganzen Würfel ein kleiner Rest von breiiger Beschaffenheit übrig. Mikroskopisch besteht dieser Brei aus kaum gestreiften Muskelfasern mit gut sich färbenden Kernen, enthält aber nichts von Bindegewebe.

Ganz anders verliefen die Verdauungsversuche mit Pankreassaft. Es waren im Ganzen 11 Versuche nur mit Pankreassaft. Zwölf andere waren so eingerichtet, dass die Würfel im Gazebeutel zuerst in Magensaft auf 2—24 Stunden gelegt wurden, dann mit Wasser gespült in Pankreassaft auf 4—48 Stunden kamen. Ich muss hier erwähnen, dass jede Portion des Pankreassaftes zuerst mittels Hinzufügung von Darmsaft (5—10 pCt.) activirt worden war.

Die ersten 11 Versuche dauerten mindestens je 12 Stunden (eine längere Dauer, die ich mitunter verwendet habe, konnte nichts an dem Resultate ändern). In allen Versuchen verminderten sich die Fleischwürfel bis zum $^1/_4$—$^1/_5$ Theil ihres ursprünglichen Umfanges und be-

standen schliesslich aus einem zähen, lederartigen Stoffe, welcher zum Zupfen schlecht geeignet war. Mikroskopisch zeigte solcher Rest Bindegewebe mit Kernen und einigen Muskelbruchstücken. Im Sediment nach Centrifugiren fand ich Detritus bestehend aus einzelnen Muskelbruchstücken und aus freien Kernen. In einem Versuche (No. 11) nahm ich einen grösseren Würfel (0,9 cm im Diameter). Hier veränderte sich bei 12stündiger Verdauung nur der äusserste Theil, welcher spongiöses Aussehen annahm, während der centrale Theil ganz unverändert blieb. Das spongiöse Gewebe bestand mikroskopisch aus Bindegewebe mit wenig Kernen.

Die Versuche mit vorhergegangener Verdauung im Magensaft, dann im Pankreassaft näherten sich wohl der natürlichen Verdauung. Der erste Act dauerte 2—24 Stunden, der zweite 4—48 Stunden. Der Fleischwürfel erhielt nach solcher Behandlung ein ganz durchsichtiges Aussehen und zerfiel sehr leicht bei Berührung. Mikroskopisch zeigte ein solcher Rest kaum gestreifte Muskelfasern mit wenigen Kernen und war ganz von Bindegewebe befreit. Im Sediment waren Bruchstücke von Bindegewebe mit Kernen und wenig freie Kerne.

Die Verminderung des Fleischwürfels hing nur theilweise von der Dauer der Behandlung mit Säften ab. So hat einmal ein Fleischwürfel (Versuch No. 11) bei vierstündiger Behandlung mit Magensaft und zwölfstündiger mit Pankreassaft bis zu einem Drittel eingebüsst, ein anderes Mal aber verminderte er sich unter denselben Bedingungen, nur bei doppelt so lang dauernder Verdauung in Pankreassaft bis zu einem Sechstel, und wenn der Rest noch weitere 12 Stunden (also im ganzen 36 Stunden) verdaut war, blieb er ebenso gross. In einem anderen Versuche (No. 4) wirkte der Magensaft anf einen Fleischwürfel 6 Stunden lang und Pankreassaft 18 Stunden und es blieb im Gazebeutel nichts übrig, nur floss eine trübe Flüssigkeit heraus. Im Sediment fand sich in dem letzten Falle ein Detritus, welcher aus Bruchstücken von Bindegewebe und aus freien, gut sich färbenden Kernen bestand.

In allen Versuchen dieser Art fand ich in dem Ueberbleibsel des Fleischwürfels, ebenso auch wie im Sediment, nur spärliche Muskelfasern, d. h. sie wurden im Pankreassaft gelöst, doch waren sie in Resten von Fleischwürfeln vorhanden, wenn dieselben so gross waren, dass sie mittels Paraffin bearbeitet und geschnitten werden konnten. Sie zeigten dann eine gut erhaltene Streifung mit Kernen „in genügender Menge“ (nach dem Ausdruck von Prof. Maximow).

Im Allgemeinen zeigten diese Versuche der combinirten Verdauung zweierlei Art Wirkung. Während das Bindegewebe vom Magensaft verdaut wurde, löste der Pankreassaft die Muskelfasern. Die Kerne schienen in Lösung, wenn auch nur theilweise, mitbegriffen zu sein; jedenfalls fand ich im Sediment nie so viele Kerne, wie sie dem verschwundenen Muskelgewebe entsprochen hätten.

Zum Vergleich untersuchte ich auch reine Darmsaftwirkung. Die Fleischwürfel waren zweimal nur mit Darmsaft bearbeitet, zweimal war Magensaftverdauung vorhergegangen. Bloss mit Darmsaft je 24 Stunden bearbeitet zeigten die Fleischwürfel mikroskopisch gut erhaltene Muskel-



fasern mit wenig Kernen, im Sediment reichlich Kerne. Bei vorhergegangener Magensaftverdauung (je 2 und 4 Stunden) und längerer (12 resp. 24 Stunden mit nach 12 Stunden frisch ersetztem Saft) in Darmsaft, gingen die Versuche etwas anders vor sich. Während das erste Mal der Fleischwürfel fast complet auseinander gefallen war, obwohl die Bruchstücke gut erhaltene Streifung und Kerne zeigten, blieb das zweite Mal der Fleischwürfel fast unverändert und zeigte in Schnitten nach Paraffineinbettung gut erhaltene Muskelfasern mit ebenso vielen Kernen wie in der Norm. Aus diesen Versuchen schliessen wir, dass der Darmsaft ähnlich dem Magensaft wirkt, indem er Bindegewebe löst, Kerne befreit und Muskelfasern wenig verändert.

Ich will jetzt nur vorübergehend berichten über Versuche mit Herzmuskel und Thymusdrüse (beides vom Kalb). Sie verhielten sich ganz ähnlich dem Fleisch und zeigten nach der combinirten Verdauung Kerne in Schnitten, nur dass der Herzmuskel viel resistenter war und weniger unter der Wirkung des Magensaftes zerfiel.

Jetzt wissen wir, wie die combinirte Verdauung auf den Fleischwürfel wirkt. Das Muskelgewebe schmilzt „en masse"; wenn aber ein Theil davon nicht geschmolzen bleibt, finden wir im Reste immer Kerne. Ein mikroskopisches Bild, welches nur Muskelfasern und keine Kerne zeigte, habe ich nie gesehen. Wohl sind die letzteren in Menge stark herabgesetzt, das aber steht hauptsächlich mit der Magensaftverdauung in Zusammenhang. Der Pankreassaft wirkt lösend auf Muskelsubstanz. Prof. Brugsch[1]) nennt diese Wirkung „Proteolyse"; ich möchte eher von einer „Myolyse" sprechen.

Wir können diese Beschaffenheit zu diagnostischen Zwecken benutzen, wenn wir die Ergebnisse der Probe anders deuten.

Prof. Ad. Schmidt hält ein Pankreas für krank, welches in Schnitten des Restes von Fleischwürfeln Kerne unverändert gelassen hat. In diesem Falle müssten wir viele gesunde Personen (unter ihnen auch mich selbst) als pankreaskrank auffassen.

Nur in dem Falle, wenn der Fleischwürfel ganz intact oder nur wenig makroskopisch vermindert im Kothe wieder erscheint, dürfen wir das auf eine mangelhafte Pankreassecretion beziehen. Das kann bei Achylikern der Fall sein. Bei Leuten mit normaler Magensecretion könnten wir Fleischwürfel im Gazebeutel in einer Keratinkapsel schlucken lassen. Nur dann bedeutete die Probe dasselbe wie beim Achylikern, d. h. sie wiese auf die Pankreassecretion hin.

Alles Obengesagte möchte ich in folgender Weise resumiren.

1. Die Kernprobe von Prof. Ad. Schmidt ist in der Art, wie sie vom Verfasser angestellt wird, nicht verwerthbar.

1) Prof. Brugsch. Deutsche med. Wochenschrift. 1909. No. 52.



2. Es hat wenig Zweck die Reste von zurückgebliebenen Fleischwürfeln mikroskopisch zu untersuchen.

3. Bei Achylie des Magens (d. h. überhaupt, wenn die secretorische Magenfunction ausgeschaltet ist) spricht der Befund eines makroskopisch wenig verminderten Fleischwürfels (mehr wie $^2/_3$ des Fleischwürfels wiedergefunden) mit Wahrscheinlichkeit für eine Minderfunction des Pankreas.

4. Bei Patienten mit normalem Magensaft könnte die Probe in der Weise ausgeführt werden, dass die Gazebeutel mit Fleischwürfeln in Keratinkapseln gegeben würden.

XXI.

Aus dem Institut für allgemeine und experim. Pathologie in Wien (Vorstand: Hofrath R. Paltauf).

Untersuchungen über das Brustdrüsenhormon der Gravidität.

Von

Prof. Dr. **Artur Biedl** und Dr. **Robert Königstein.**

Um die Thätigkeit der Brustdrüse verständlich zu machen, genügt es nicht, wie bei anderen Drüsen, die Abhängigkeit des Secretionsvorganges von nervösen Erregungen oder chemischen Reizstoffen (Hormonen) klarzulegen, sondern es muss zunächst auch festgestellt werden, durch welche Momente diese Organe, bekanntlich in zeitlichem und ursächlichem Zusammenhange mit der Function der Generationsorgane, derart zum Wachsthum angeregt werden, dass sie zu einer bestimmten Zeit zur Secretion bereit sind. Alle Lactationstheorien der neueren Zeit nehmen bekanntlich die Wirkung chemischer Reizstoffe an, wobei nur noch die Frage nach der Productionsstätte dieser Hormone discutirt wird.

Halban[1]), welcher dieses Problem auf Grund klinischer Betrachtungen zu entscheiden sucht, weist zunächst auf das discontinuirliche Wachsthum der Brustdrüse hin und unterscheidet 4 specifische, durch physiologische Entwicklungsstadien des Organismus bedingte Wachsthumsimpulse:

1. Embryonaler Impuls.
2. Pubertätsimpuls.
3. Menstruationsimpuls und
4. Schwangerschaftsimpuls.

Der naheliegende Gedanke, dass die Vergrösserung, beziehungsweise Function der Mamma zu all diesen Zeiten der Effect der Einwirkung eines identischen Hormons sei, erweist sich als unrichtig. Klinische und experimentelle Erfahrungen lassen bloss den Schluss zu, dass der Pubertätsimpuls und der Menstruationsimpuls vom Ovarium ausgehen; für die beiden anderen Impulse können die vom Ovarium secernirten Stoffe kaum in Betracht kommen. Halban bezeichnet nun auf Grund sorgfältiger Analyse des vorliegenden klinischen Materials die Placenta als

---

1) Arch. f. Gynäkologie. Bd. 75.



Ursprungsort der die Mamma während der Schwangerschaft zur Hypertrophie anregenden Substanzen.

Directe experimentelle Untersuchungen sind dann von Starling und Lane Claypon[1]) ausgeführt worden. Es wurden jungfräulichen Kaninchen Extracte von Uterusschleimhaut, Placenten, Ovarien und Embryonen von Kaninchen injicirt mit der Absicht, dadurch die Frage zu lösen, welcher von diesen Stoffen die Brustdrüse zu erhöhtem Wachsthum — ähnlich der Schwangerschaftshypertrophie — zu veranlassen im Stande sei. Es gelang nun in sechs Fällen nach Injection von Embryonenextract einen gewissen Grad von Wachsthum zu erzeugen, während die Versuche mit Auszügen von Uterusschleimhaut, Ovarien und Placenten erfolglos verliefen. Daraus ergiebt sich zwanglos der Schluss „dass unter normalen Verhältnissen das Wachsthum der Milchdrüse durch eine chemische Substanz, ein Hormon, bedingt ist, welches hauptsächlich im heranwachsenden Embryo erzeugt und durch die Placenta hindurch auf dem Wege des Blutstromes der Drüse zugeführt wird."

Mit Rücksicht darauf, dass Halban die Beweiskraft der Versuche und die Schlüsse von Starling bestreitet, indem er einerseits auf die ungenügende Anzahl der Versuche und andererseits auf die Möglichkeit hinweist, dass die Veränderungen der Brustdrüsen der Kaninchen nach Injection von Fötalextracten nur Erscheinungen der von den Experimentatoren nicht beachteten Brunst darstellen, erschien es uns nothwendig, diese Frage einer neuerlichen experimentellen Prüfung zu unterziehen.

Während unsere Versuche noch im Gange waren, erschien eine Mittheilung von Foà[2]), in welcher die Befunde von Starling und Claypon bestätigt werden. Foà hat den Einfluss der Extracte von Kalbsföten auf jungfräuliche Kaninchen studirt, und es gelang ihm, mit frischen Extracten eine bemerkenswerthe Zunahme des Drüsenparenchyms mit Neubildung von Acinis zu erzeugen, während gekochte Extracte wirkungslos blieben. Die gesuchten Hormone sind also nach diesen Versuchen für eine Thierklasse nicht specifisch und werden durch Kochen zerstört.

Wir haben nun in einer Versuchsgruppe die Versuche von Starling und Claypon in der von den Autoren angegebenen Anordnung wiederholt, d. h. die nach Einverleibung von Fötal- und Placentarextracten in der Milchdrüse wahrnehmbaren Erscheinungen verfolgt. Für eine zweite Versuchsgruppe war folgender Gedankengang maassgebend. Die subcutanen oder intraperitonealen Injectionen entsprechen keineswegs den natürlichen Verhältnissen. Während sich im Organismus im Verlaufe der Schwangerschaft die Bildung des Brustdrüsenhormons continuirlich vollzieht und auf diese Weise grosse Mengen von Reizstoffen dauernd ihre Wirkung entfalten, können im Versuche nur die im verarbeiteten Gewebe in beschränkter Menge enthaltenen Stoffe zur Action gebracht werden. Wenn es auch durch die Verwendung grosser Extractquantitäten möglich ist, diese Mengen zu vermehren, so empfängt immerhin die

1) Proc. of the royal. Soc. of Lond. 1905. Bd. 77b.

2) Arch. di Fisiologia. Vol. 5. Fasc. 6.

Brustdrüse statt eines continuirlichen Reizes nur kurz dauernde Reizstösse. Wir glaubten nun, die angedeutete Schwierigkeit dadurch zu beseitigen, dass wir in einer Reihe von Versuchen nicht Extracte von Organen injicirten, sondern die Organe selbst — also Placenten und Embryonen — intraperitoneal implantirten. Es war hierdurch die Möglichkeit gegeben, dass die in den Geweben supponirten Reizstoffe langsamer in den Blutkreislauf hineinsickerten, langsamer zur Resorption gelangten und dadurch auch einen dauernderen, den natürlichen Verhältnissen ähnlicheren Einfluss auf die Brustdrüse ausüben konnten. Indem das implantirte Gewebe keine Stätte weiterer Production von Hormonen bildete, hatten wir es der Norm gegenüber allerdings mit ungünstigeren Verhältnissen zu thun.

Das für die Untersuchungen nothwendige Material — Embryonen und Placenten — gewannen wir durch Sectio caesarea von Kaninchen, die in der zweiten Schwangerschaftshälfte oder unmittelbar vor dem Wurfe standen. Nach typischer Laparotomie und sorgfältiger Abbindung der Gefässe wurde der schwangere Uterus amputirt und uneröffnet in warme sterile Träger gebettet. Der Uterus- oder Vaginastumpf wurde in zweischichtiger Naht versorgt. Es folgte nun möglichst rasch die Laparotomie des jungfräulichen Thieres. Durch einen kleinen Schnitt in der Linea alba wurde die Bauchhöhle eröffnet und in die Tiefe derselben das schleunigst aus dem amputirten Uterus frei präparirte Implantationsmaterial — Embryo oder Placenta — versenkt. Sollten aus irgend einem Grunde mehrere Embryonen oder Placenten implantirt werden, so wurde versucht, sie an verschiedenen Stellen der Peritonealhöhle zu deponiren.

Für die erste Versuchsserie wurden die Embryonen sorgfältig von Eihäuten befreit, die Placenten vom Uterus freipräparirt und zu Extract verarbeitet. Nach vielen Versuchen, einen möglichst concentrirten, sterilen Presssaft zu erhalten, erwies sich folgende Methode als die beste: Die Embryonen wurden in einer sterilen Fleischhackmaschine zerrieben, der Brei wurde mit einer geringen Menge steriler Kochsalzlösung und ein paar Körnchen Thymol versetzt und kam auf vier Stunden in den Brutofen und hernach in den Eisschrank. Nach verschieden langem Verweilen daselbst — bis zu zwölf Stunden — wurde der Brei durch eine mehrfache Lage steriler Gaze gepresst, wodurch ein trüber, dicklicher rothbrauner Saft gewonnen wurde. Die Placenten liessen sich durch einige Scheerenschläge genügend zerkleinern, so dass das Zerreiben in der Maschine entfallen konnte.

Wir injicirten stets intraperitoneal und liessen uns bei der Bemessung der Intervalle zwischen den einzelnen Eingriffen bloss von dem Befinden der Thiere leiten. So konnten wir denn auch beobachten, dass die einzelne Injection oder Implantation bis auf eine vorübergehende Gewichtsabnahme in den meisten Fällen ganz gut vertragen wurde, während nach wiederholten Eingriffen auch bei völlig aseptischem Verlaufe die Thiere meist an Atrophie und Kachexie zu Grunde gingen. Bei der Obduction beachteten wir ganz besonders die Beschaffenheit der Genitalorgane und entnahmen stets mehrere Milchdrüsen zur histologischen

Untersuchung. Um Controllobjecte zu erhalten, exstirpirten wir in einer kleinen Anzahl von Versuchen den Thieren gleich beim ersten operativen Eingriff eine Milchdrüse und verglichen das mikroskopische Bild derselben mit dem der correspondirenden, erst nach dem Tode des Thieres verarbeiteten Milchdrüse der anderen Seite.

Da einige klinische und experimentelle Erfahrungen der letzten Jahre darauf hinweisen, dass Herabsetzung oder Ausfall der Eierstockfunction auf die Milchsecretion anregend wirke, schien es uns naheliegend, den wachsthumbefördernden Einfluss des Brustdrüsenhormons dadurch zu verstärken, dass wir die supponirten, vom Ovarium gelieferten hemmenden Substanzen durch Schädigung der Ovarien — Aetzung der Oberfläche derselben mittels Thermocauter — auszuschalten trachteten.

Um dem Einwand, dass die hypertrophischen Vorgänge an der Brustdrüse Brunsterscheinungen seien, zu begegnen, haben wir in zwei Versuchen die Thiere castrirt und erst nach Ablauf von drei Wochen den eigentlichen Versuch — Injection von Embryonenextract — begonnen.

Die folgenden Tabellen geben einen Ueberblick über unsere Versuchsthiere und die an ihnen ausgeführten Eingriffe.

Implantation von Placenten.

	Anzahl		Versuchsdauer in Tagen
	der operativen Eingriffe	der implantirten Placenten	
Kaninchen 36	4	31	36
„ 405	2	12	197

Injection von Placenten-Extract.

	Anzahl		Versuchsdauer in Tagen
	der Injectionen	der injicirten Placenten	
Kaninchen 481	11	73	lebt
„ 36b	8	54	129

Injection von Embryonen-Extract.

	Anzahl		Versuchsdauer in Tagen
	der Injectionen	der injicirten Embryonen	
Kaninchen 365	19	49	152
„ 24	10	37	96
„ 33	6	21	44
„ 21	6	8	20
„ 26	4	6	12
„ 260	4	21	31
„ 239	2	11	51



Injection von Embryonen-Extract bei castrirten Thieren.

	Anzahl der Injectionen	Anzahl der injicirten Embryonen	Versuchsdauer in Tagen
Kaninchen 23	10	21	29
„ 28	10	21	29

Implantation von Embryonen.

	Anzahl der Implantationen	Anzahl der implant. Embryonen	Versuchsdauer in Tagen
Kaninchen 85	5	18	106
„ 14	4	13	149
„ 3	4	5	73
„ 50	1	3	23
„ 454	1	1	23
„ 37	1	1	16
„ 48	1	1	26
„ 154	1	2	51
„ 47	1	2	7

Von den Mitteln, die uns zur Verfügung standen, uns ein Urtheil über die Wirkung der in den Körper gebrachten Reizstoffe zu bilden, versagte leider das sinnfälligste und einfachste: die Beobachtung am lebenden Thiere. Mit einer einzigen Ausnahme, welche sofort erörtert werden soll, gelang es in keinem einzigen Falle, Milchsecretion zu erzeugen. Dagegen zeigte sich öfters beim Versuche, aus der Mamma Secret zu exprimiren, schon bei zartem Drucke ein kleinerer oder grösserer, hellglänzender, wasserklarer Tropfen an der Spitze der Mammilla. Die mikroskopische Untersuchung ergab stets das Fehlen jeglicher Milchelemente; in der farblosen Flüssigkeit schwammen bloss spärliche Plattenepithelien und Trümmer von verhornten Zellen. Da wir dieses Phänomen fast bei allen Thieren und zu verschiedensten Zeiten, ganz unregelmässig, auftreten sahen, konnten wir es keinesfalls als Folgeerscheinung der Einverleibung von Reizstoffen, die aus der Placenta oder dem Embryo stammten, oder als Symptom der Brunst auffassen, da diese ja beim Kaninchen in vierwöchigen Pausen eintritt. Auch ein Anschwellen der Brustdrüsen war um diese Zeit, wo das wässerige Secret abgesondert wurde, nicht deutlich wahrnehmbar.

Beim Kaninchen 85 konnten wir nach einer Versuchsdauer von etwa 30 Tagen und der Implantation von 15 Embryonen aus der linken unteren Milchdrüse wirkliche Milch ausdrücken. Die Secretion war nur wenig ergiebig und dauerte 10 Tage lang an, versiegte dann plötzlich, während sich in der unmittelbaren Nachbarschaft der Milchdrüse ein kleiner Bauchdeckenabscess bildete. Der Umstand, dass bloss diese eine Milchdrüse Milch absonderte, während die anderen Milchdrüsen des Thieren bloss ein wässeriges Secret lieferten, das wichtige Moment ferner, dass in der nächsten Umgebung der secernirenden Drüse ein Hautabscess in Entwicklung begriffen war, legen den Schluss nahe, dass die gesteigerte Function



dieser Drüse nur eine locale Ursache hatte, dass sie nur die Folge des entzündlichen Oedems in der Nachbarschaft des Hautabscesses war.

Viel sicherer und ergebnissreicher war der zweite Weg, welcher uns zur Verfügung stand: die histologische Untersuchung der Milchdrüse. Während beim neugeborenen Kaninchen das Mikroskop ausser spärlichen, wenig erweiterten Ausführungsgängen in der Mammilla nur ganz vereinzelte, radiär gestellte, unentwickelte Drüsengänge nachweist (Starling), lassen sich bei jungfräulichen, geschlechtsreifen Thieren in dem Alter, wie wir sie meist benutzten — von etwa 6 Monaten —, schon mehrere Drüsengänge, die meisten von einschichtigem, niederem Epithel ausgekleidet, unverzweigt, mit nicht erweitertem Lumen und stets fehlender Bildung von Drüsenacinis constatiren.

Die Placenta-Thiere liessen eine stärkere Entwicklung der Drüse vollständig vermissen. Das Kaninchen 481 macht eine scheinbare Ausnahme; doch war dieses Thier zur Zeit der histologischen Untersuchung etwa doppelt so alt und fast doppelt so schwer als die anderen Thiere, weshalb ein Vergleich nicht recht möglich erscheint.

Dagegen verzeichnen unsere Protokolle bei fast allen Embryonen-Thieren eine mehr minder starke Entwicklung der Drüse: zahlreiche Drüsengänge mit oft recht ausgeprägter dendritischer Verzweigung oder mindestens Knospenbildung; das Lumen der Drüsenschläuche oft erweitert, in einigen Fällen spurweise zelliges Secret enthaltend; das Epithel meist mehrschichtig, Hyperämie in fast allen Fällen, Bildung von Acinis nur ganz vereinzelt und andeutungsweise; auch die Ausführungsgänge viel stärker entwickelt und erweitert.

Diese Veränderungen zeigten sich im Allgemeinen um so deutlicher und ausgeprägter, je mehr Extract oder Implantationsmaterial dem Thiere einverleibt worden war. Einen Einfluss der Dauer des Versuches auf die Alteration der Drüse konnten wir nicht wahrnehmen.

Die Erscheinungen, die wir durch Injection von Embryonenextract und durch Implantation von Embryonen bei den Kaninchen hervorrufen konnten, waren zwar qualitativ gleichartig, doch drängt sich bei unbefangener Beurtheilung der gewonnenen Resultate der Schluss auf, dass die Intensität der Drüsenhypertrophie bei den Injectionsthieren bei Weitem stärker war. Dies mag darin seinen Grund haben, dass die implantirten Embryonen eine grössere Tendenz zur Abkapselung als zur Resorption zeigten. Ganz besonders gilt dies von den grösseren Föten. Aus den Obductionsprotokollen geht hervor, dass schon wenige Tage nach der Implantation eine ziemlich dicke, gefässreiche Membran den Embryo einhüllt. Der Embryo selbst zeigt nur ganz allmählich die Zeichen der Schrumpfung, die Haut ist runzelig und welk, aber dabei doch auffällig hyperämisch. Noch längere Zeit hindurch zeigen sich bei der Section alle Details recht deutlich, um dann allmählich zu schwinden; mehrere Monate nach der Implantation sind Einzelheiten auf dem Durchschnitt des Embryos nur mehr recht schwer zu erkennen; die implantirten kleineren Föten sind fast vollständig durch derbes Bindegewebe substituirt. Nur ganz ausnahmsweise werden die kleinsten implantirten Embryonen vollständig resorbirt.



Der Versuch mit der Functionsherabsetzung des Ovariums durch Aetzung der Oberfläche desselben bei Thieren, denen gleichzeitig Embryonen implantirt wurden, ergab ein negatives Resultat: in den zwei Tage nach der Operation exstirpirten Milchdrüsen kein Zeichen von Wachsthum gegenüber den bei der ersten Operation entnommenen Milchdrüsen wahrnehmbar.

Die zwei Versuche an Kaninchen, bei welchen in Folge der Castration die Erscheinungen der Brunft nicht mehr auftreten konnten, ergaben, dass nach Injection von Embryonenextract die Brustdrüsen analoge Veränderungen aufwiesen wie bei den nicht castrirten Thieren.

Die mitgetheilten Versuche führen zu der Schlussfolgerung, dass die Quelle des Hormons, welches die Brustdrüse während der Gravidität zur echten Hypertrophie ihrer secretorischen Antheile anregt, im Fötus zu suchen ist.

Nach Abschluss unserer Versuche erschien eine Arbeit von K. Basch[1]), welche sich mit der experimentellen Auslösung der Milchabsonderung befasst, in erster Reihe bei solchen Thieren, welche schon geworfen haben und kurze Zeit nach dem Wurfe wegen der noch persistirenden Hyperplasie der Milchdrüse zu solchen Versuchen am geeignetsten sind. Es gelang Basch bei solchen Hunden, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Ziegen unabhängig von der Schwangerschaft eine Milchabsonderung auszulösen, wenn er ihnen Kochsalzextracte menschlicher oder homologer Placenta wiederholt subcutan injicirte. „Jene Milchdrüsen, welche den Injectionsstellen am nächsten lagen, zeigten meist früher Milchabsonderung als solche, die von der Injectionsstelle entfernter waren."

Bei jungfräulichen geschlechtsreifen Kaninchen trat aber selbst bei Verwendung der wirksamsten Placentapräparate nur ein leichter Reizzustand der Brustdrüsen mit Entleerung eines geringen wässrigen Secretes, aber keine deutliche Milchsecretion auf. Durch Implantation von Placentargewebe in Hauttaschen jungfräulicher Thiere gelang es ihm unter 5 Versuchen bei 2 Kaninchen in den der Einpflanzungsstelle am nächsten gelegenen Milchdrüsen Milchsecretion zu erregen. Eine Hyperplasie der Brustdrüse konnte aber bei jungfräulichen Thieren niemals wahrgenommen werden.

Bei einer 1jährigen Hündin, die noch nicht geworfen hatte, führte die Einpflanzung der Ovarien einer anderen graviden Hündin nach 14 Tagen zu einer deutlichen Wucherung der Brustdrüse. In weiteren 6 Wochen wuchsen die Milchdrüsen zu einer Grösse heran, die etwa der eines graviden Thieres entsprach, es konnte aber kein Tropfen Milch ausgepresst werden. Erst als etwa 8 Wochen nach der Einpflanzung der Ovarien dem Thiere Placentarextract injicirt wurde, „sonderten die Brustdrüsen schon nach wenigen Injectionen so reichlich Milch ab, dass es möglich war, bei diesem Thiere junge Hündchen anzulegen, die mit Erfolg saugten."

Die Section des Versuchsthieres ergab einen jungfräulichen Uterus und ganz kleine Ovarien.

Aehnliche Versuche von Ovarieneinpflanzung bei Kaninchen zeigten kein so deutliches Resultat.

1) Monatsschr. f. Kinderheilk. 1909.



Die Auslösung der Milchsecretion gelang Basch bei Kaninchen, die bereits geworfen haben, auch durch Kochsalzextracte zerkleinerter Kaninchen- und Hundeföten, wenn auch schwächer, wie mit Placentarextract. Durch Injection von Fruchtwasser konnte die Milchsecretion weder angeregt, noch bei lactirenden Thieren gehemmt werden.

Eine Milchabsonderung konnte Basch auch bei drei etwa 4 Monate alten Kindern durch längerdauernde Application von Placentasecretin anregen.

Basch gelangt auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse, dass die Auslösung der Milchabsonderung durch einen in der Placenta gebildeten Reizkörper erfolgt, während die Hyperplasie der Brustdrüse in der Gravidität von chemischen Körpern abhängt, welche im Ovarium zur Entwicklung gelangen und den Boden für eine längere Thätigkeit der Milchdrüse vorbereiten.

Nachdem wir über milchsecretionsanregende Wirkung der Placentarextracte über eigene Erfahrungen nicht verfügen, beschränken wir uns auf einige kritische Bemerkungen oder richtiger auf das Aufwerfen einiger ungelöster Fragen, welche sich uns beim Lesen der Arbeit von Basch aufdrängten.

Zunächst ist seine Annahme, dass das Wachsthum der Brustdrüse durch die innersecretorische Thätigkeit des graviden Eierstockes veranlasst werde, nur schwer vereinbar mit der durch anderweitige Beobachtungen (Hypophysenhyperplasie, verstärktes Knochenwachsthum, Hypertrichosis in der Schwangerschaft) erwiesenen Hemmung der Ovarialfunction intra graviditatem. Mit der Thatsache, dass sich die Mammahyperplasie trotz frühzeitiger Castration in der Schwangerschaft dennoch in vollem Ausmaasse entwickeln kann, steht sie in directem Widerspruche.

Bei diesem Sachverhalte wird man doch eher der Anschauung von Halban zustimmen, dass nur der Pubertäts- und Menstruationsimpuls der Mammaentwickelung vom Ovarium ausgehe, die Quelle des Graviditätsimpulses aber in Folge der gehemmten Keimdrüsenthätigkeit in die vom Ovarium abstammenden Gewebe verlegt werden müsse.

Was nun den zweiten Punkt in der Schlussfolgerung von Basch, dass die Milchabsonderung durch ein Secretin (Hormon) der Placenta ausgelöst wird, betrifft, ist derselbe anscheinend besser gestützt. Angesichts der schönen Versuche von Basch, namentlich an Ziegen, welche durch kleine Mengen von Placentarextract zur neuerlichen Milchabsonderung oder zu einer 20—40 proc. Steigerung des Milchertrages gebracht wurden, ist nicht daran zu zweifeln, dass die subcutane Injection eines Kochsalzauszuges der Placenta in erheblichem Maasse galaktagog wirkt.

Ist aber die Wirkung der Placenta eine specifische? Controlversuche mit subcutaner Injection einer Kochsalzlösung werden nicht erwähnt. Kochsalzextracte von Föten wirkten in ähnlicher Weise, wenn auch schwächer als Placentaextract. Wir konnten in einem Versuche (Kan. 63) bei einem Kaninchen, dem vor mehreren Monaten der schwangere Uterus total exstirpirt wurde, durch zweimalige subcutane Injection von je 10 ccm 0,9 proc. Kochsalzlösung eine echte, ziemlich erhebliche Milchsecretion aus mehreren Brustdrüsen erzeugen. Durch diesen Versuch sollte natürlich nicht die Feststellung Basch's erschüttert, sondern nur



gezeigt werden, dass die Anregung einer neuerlichen Secretion in geeigneten Milchdrüsen keinen verlässlichen Beweis für eine specifische Hormonwirkung erbringt. Solche Brustdrüsen können auf verschiedene Reize mit einer Secretion antworten. Das Ansaugen ist ein längst bekanntes und verwendetes Mittel, das vielleicht weniger nervös-reflectorisch, als vielmehr mechanisch die darniederliegende Thätigkeit der Milchdrüse hebt oder in Gang bringt. Nach Fock sollen in Südwestafrika die Grossmütter, wenn die Mutter verstorben ist, das Kind an ihre Brust anlegen, und diese sicherlich schon Jahre oder Jahrzehnte unthätigen Drüsen sollen nunmehr eine zum Gedeihen des Säuglings hinreichende Thätigkeit entfalten. Chemische Reize, welche in die Nachbarschaft der Brustdrüse gebracht, eine Hyperämie und vermehrten Zufluss von Material bedingen, könnten in ähnlicher Weise secretionsanregend wirken. Bemerkt doch auch Basch, dass jene Milchdrüsen, welche den Injectionsstellen am nächsten liegen, meist früher eine Milchabsonderung zeigten. Aus den Versuchen von Basch ergiebt es sich nur, dass das Placentarextract ein Galactogogum von besonderer Wirkungsstärke darstellt.

Die Annahme, dass die Placenta die Productionsstätte des secretorischen Hormons der Milchdrüse unter physiologischen Verhältnissen darstelle, ist nicht nur nicht bewiesen, sondern es lassen sich gegen dieselbe sogar schwerwiegende Bedenken anführen. Welche Antwort sollen wir unter dieser Voraussetzung auf die Frage geben, warum die Placenta während der ganzen Dauer ihrer fortschreitenden Entwickelung und stärksten Activität in der Schwangerschaft keine Secretion in der bereits hyperplastischen Brustdrüse erzeugt, während die Milchabsonderung gerade dann einsetzt, wenn das Organ von seinem Mutterboden losgelöst, kein Hormon mehr in die Blutbahn abzugeben vermag? Würde die Placenta den Reizstoff produciren, dann müsste dieselbe auch während der Gravidität eine anregende Wirkung entfalten. Die Antwort, welche Basch im Anschlusse an Keiffer auf diese Frage ertheilt, dass während der Wehenthätigkeit eine reichlichere Einschwemmung von Placentarsecret in die mütterliche Blutbahn stattfindet, kann kaum befriedigen. Dasselbe Secret, das jetzt reichlicher aber nur einmal geliefert wird, ist doch wochen- und monatelang vielleicht spärlicher, doch continurlich in den Kreislauf der Mutter gelangt, ohne irgend welche Wirkung.

Bei der Betrachtung des „Einschiessens" der Milch wird man zur Annahme gedrängt, dass hier die Secretion einer Drüse in Erscheinung tritt, in welcher der Arbeitsvorrath aufgespeichert, doch an seiner Entfaltung durch Hemmungen verhindert war. Wie an anderer Stelle näher ausgeführt wurde[1]), finden die Graviditätsveränderungen der Mamma und Secretion der hyperplastischen Drüse nach der Geburt ihre einheitliche Erklärung in der Annahme eines assimilatorischen Hormons, das von einem Gewebe geliefert wird, welches mit der Geburt den Körper verlässt. Mit dem Wegfallen der den assimilatorischen Stoffansatz anregenden Reizsubstanz kann der assimilatorische Stoffzerfall, i. e. die Secretion uneingeschränkt in Erscheinung treten.

1) Biedl, Innere Secretion. Urban u. Schwarzenberg, Berlin u. Wien. 1910.



Die experimentelle Prüfung verweist entgegen der Deduction von Halban auf den Fötus als die Quelle dieses Hormons. Die Ergebnisse aller diesbezüglichen Versuche (Starling und L. Claypon, Foà, eigene) waren nur mit Föten positiv, mit Placenten in Bezug auf Wachsthumsanregung der Brustdrüse stets negativ.

Protokolle.

Implantation von Placenten.

Kaninchen No. 36. Weiblich, geschlechtsreif, etwa 6 Monate alt, war am 25. 10. und 26. 10. bei einem Männchen. Gewicht 2300 g.

27. 10. Implantation von 5 Placenten (Embryonen 9 cm lang).

7. 11. 2250 g. Implantation von 12 Placenten (Embryonen 2 cm lang).

20. 11. 2000 g. Implantation von 6 Placenten (Embryonen 8 cm lang).

30. 11. 1850 g. Implantation von 8 Placenten (Embryonen 7 cm lang).

2. 12. †. Obduction: Peritoneum parietale und viscerale an sehr vielen Stellen verklebt. Unterhalb der Leber ein grosser Eiterherd mit dickem käsigen Inhalt. Ein etwas kleinerer Herd im Becken und links unten. In den beiden letzten Herden die einzelnen Placenten noch wohl zu erkennen. Genitale zart. Lungen und Herz ohne besonderen Befund. Mesenteriale und mediastinale Drüsen vergrössert. Sonst nichts Abnormes.

Histologischer Befund der Milchdrüsen: Ziemlich reichliche Entwickelung der Drüsencanälchen, zahlreiche Verzweigungen. Drüsengänge nur wenig erweitert; Epithel einschichtig. Geringe Hyperämie.

Kaninchen No. 405. Jungfräulich, geschlechtsreif, etwa 5 Monate alt; Gewicht 1500 g.

31. 10. Implantation von 7 Placenten (Embryonen etwa 8 cm lang).

6. 11. 1300 g.

16. 12. 1800 g. Implantation von 5 Placenten (Embryonen 9 cm lang).

7. 1. 1700 g.

12. 2. 1800 g, räudig.

22. 5. †. Obduction: Frische und ältere fibrinöse Peritonitis. Im Peritonealraume mehrere bohnen- bis über taubeneigrosse Tumoren, durch bindegewebige Stränge mit den Därmen verwachsen, aber leicht von ihnen zu trennen. Diese Tumoren sind eingehüllt in eine ziemlich dicke, gefässreiche, gelblich-weisse oder graugelbe Membran und bestehen aus einer krümlichen, gelblich-weissen Eitermasse, in welcher zahlreiche Bindegewebsstränge verlaufen. Geruch nicht faulig. Uterus zart, blass (virginal). Ovarien ebenso. Milchdrüsen zeigen makroskopisch nichts Besonderes.

Histologischer Befund der Milchdrüsen: An Stelle der Milchdrüsen sind nur glatte, leere, mit einschichtigem Epithel bekleidete Gänge, aber keine Drüsenelemente wahrzunehmen.

Injection von Placentarextract.

Kaninchen No. 36b. Jungfräulich, geschlechtsreif, Alter? Gewicht 2000 g.

14. 1. Injection von 15 ccm Extract aus 8 Placenten (Embr. 7—8 cm lang).

20. 1.	1800 g.	Injection von	12 ccm	Extract aus	7 Placenten	(Embr. 5—6 cm lang).
29. 1.	1800 g.	„ „	12 „	„ „	7 „	(„ 8 „ „).
7. 2.	1900 g.	„ „	30 „	„ „	4 „	.
5. 3.	2000 g.	„ „	25 „	„ „	5 „	(„ 7—8 „ „).
1. 4.		„ „	30 „	„ „	7 „	(„ 10—12 „ „).
17. 4.		„ „	30 „	„ „	8 „	(„ 7—9 „ „).
22. 4.	1900 g.	„ „	25 „	„ „	3 „	.
22. 5.		„ „	15 „	„ „	5 „	(„ 3 „ „).



23. 5. †. Obduction: Peritoneum zart, glatt, blass. Uterus virginal, Ovarien ohne Besonderheit. Beiderseits in den Unterlappen der Lungen Infiltration. Milchdrüsen zeigen makroskopisch nichts Besonderes.

Mikroskopischer Befund: In der Umgebung der Brustwarze sind weder Drüsengänge noch Acini aufzufinden.

Kaninchen No. 481. Jungfräulich, geschlechtsreif, Alter? Gewicht 1500 g.
22. 6. Injection von 25 ccm Extract von 6 Placenten (Embr. 8 cm lang).
29. 6. „ „ 30 „ „ „ 6 „ („ 10 „ „).

1. 7.	1500 g.	Injection	von	25	ccm	Extract	von	5	Placenten	(Embr.	8	cm	lang).	
10. 7.	1700 g.	„	„	30	„	„	„	7	„	(„	9	„	„).	
13. 7.		„	„	25	„	„	„	6	„ .					
11. 9.	2660 g.	„	„	25	„	„	„	6	„	(„	8—9	„	„).	
2. 10.	2400 g.	„	„	30	„	„	„	10	„	(„	10—12	„	„).	
29. 10.	2900 g.	„	„	20	„	„	„	5	„	(„	8	„	„).	
4. 11. 5. 11.	2600 g.	„	„	20	„	„	„	8	„ .					
9. 11.	2700 g.	„	„	20	„	„	„	6	„	(„	12	„	„).	
19. 11.	2800 g.	„	„	15	„	„	„	8	„	(„	8	„	„).	

15. 12. Exstirpation von 2 Brustdrüsen.

Histologischer Befund: Hauptsächlich sehr stark entwickelte Ausführungsgänge; doch auch die Drüsencanälchen zeigen stärkere Entwickelung und Verästelung; mehrfache Epithellagen. Geringe Hyperämie.

Implantation von Embryonen.

Kaninchen No. 85. Jungfräulich, geschlechtsreif, etwa 5 Monate alt. Gewicht 2100 g.

31. 10. Implantation eines Embryos (7³/₄ cm lang).

7. 11. 2000 g. Implantation von 11 Embryonen (2 cm lang).
20. 11. 1800 g. „ „ 1 Embryo (8 „ „).
30. 11. 2000 g. „ „ 2 Embryonen (7 „ „).

1. 12. Aus der linken untersten Milchdrüse entleert sich auf Druck ein kleines Tröpfchen. Makroskopisches Aussehen der Milch vollkommen gleichend; mikroskopisch: Plattenepithelien, spärliche Milchkörperchen, Detritus.

2. 12. Linke untere Milchdrüse: mehrere grössere Milchtröpfchen auf Druck entleerbar. Mikroskopisch: zahlreiche Colostrumkörperchen und spärlichere Milchkügelchen, Plattenepithelien, Detritus.

3. 12. bis 9. 12. Status idem. An den anderen Milchdrüsen zeigt sich nichts Aehnliches, nur mitunter auf Druck ein Tröpfchen wässerigen Secretes. Knapp neben der secernirenden Milchdrüse Entwickelung eines Bauchdeckenabscesses.

10. 12. Keine Secretion mehr. Abscess wird gespalten, käsiger Eiter.

20. 1. 2100 g. Implantation von 3 Embryonen (5—6 cm lang).

13. 2. †. Obduction: Peritonitis chronica. Die Embryonen in mehr minder resorbirtem Zustande, zum Theile verkäst; die kleineren von Bindegewebszügen durchsetzt. Nebennieren und Schilddrüsen auffallend vergrössert.

Mikroskopischer Befund:

Secernirende Drüse: Reichlich entwickelte Canälchen, stark erweitert, geringe Verästelung; mehrschichtiges Epithel. Ganz besonders auffallende Hyperämie.

Nicht secernirende Drüse: Ebenfalls reichlich entwickelte Canälchen, nicht so stark erweitert, Hyperämie.

Kaninchen No. 14. Jungfräulich, geschlechtsreif, Alter? Gewicht 2100 g.

31. 12. Implantation von 2 Embryonen (6—7 cm lang).

29. 1. 2150 g. Implantation von 2 Embryonen (8 cm lang).
20. 2. „ „ 6 „ (3—5 cm lang).
29. 3. 2000 g. Räudig.
25. 5. Implantation von 3 Embryonen (6 cm lang).
29. 5. Das Thier wird getötet.

Obduction: Chronische und acute fibrinöse Peritonitis; zartere und derbere Verwachsungen des Peritoneums. Mehrere grössere Tumoren (Embryonen) zwischen den Darmschlingen eingesackt. Die zuletzt implantirten sind leicht injicirt, schlaff und welk, die Oberfläche braunroth. Beim Aufschneiden des Embryos entleert sich aus der Bauchhöhle eine geringe Menge einer geruchlosen braunrothen Flüssigkeit. Zwei grössere Embryonen (vor 4 Monaten implantirt) sind in eine dicke Membran eingekapselt, welche an der Oberfläche zahlreiche feine Gefässchen durchscheinen lässt. Der Inhalt dieses Sackes zeigt eine dicke, käsige Consistenz; Einzelheiten des Körpers des Embryos sind nur schwer zu erkennen. Die kleinen Embryonen (Implantation 20. 2.) sind ebenfalls in eine dicke Membran eingehüllt, deren Inhalt sich als eine viel festere, härtere, krümlige, von Bindegewebssträngen durchwachsene Masse erweist. Nebennieren recht gross.

Histologischer Befund der Milchdrüsen: Reichliche Entwickelung, Verästelung der Drüsencanälchen.

Kaninchen No. 3. Jungfräulich, geschlechtsreif. Gewicht 1600 g.
5. 3. Implantation von 1 Embryo (7—8 cm lang)
20. 3. 1650 g Implantation von 2 Embryon. (6 cm lang)
1. 4. 1800 „ „ „ 1 „ (10—12 „ „)
12. 5. 1950 „ „ „ 1 „ (10 „ „)

17. 5. †. Obduction: Aeltere und frische fibrinöse Peritonitis. Der zuletzt implantirte Embryo liegt noch zum grössten Theile frei (d. h. ohne Verwachsungen) in der Bauchhöhle, nur an einigen Stellen ziehen zarte fibrinöse Stränge zu den benachbarten Darmschlingen. Der Embryo selbst erscheint ziemlich stark injicirt. Der Befund an den übrigen Embryonen wie oben. Uterus zart, ohne Besonderheit, ebenso Ovarien. Milchdrüsen makroskopisch nicht vergrössert.

Histologischer Befund der Milchdrüsen: Drüsencanälchen mässig reichlich entwickelt; Andeutung von Verzweigung. Epithel meist einschichtig. Hyperämie.

Kaninchen No. 50. Virginal, geschlechtsreif, 2100 g.
25. 5. Implantation von 3 Embryonen (6 cm lang).
14. 6. 1500 g.
17. 6. †. Obduction: Atrophie, Peritonitis fibrinosa geringen Grades.

Histologischer Befund der Milchdrüsen: Sehr zahlreiche Drüsencanälchen, reichlich verästelt, Epithel mehrschichtig. Ausführungsgänge erweitert, Epitheldesquamation daselbst. Geringe Hyperämie.

Kaninchen No. 454. Virginal, geschlechtsreif, etwa 6 Monate alt, 1400 g.
16. 12. Implantation von 1 Embryo (9 cm lang).
31. 12. 1200 g. Bauchdeckenabscess wird gespalten und ausgeräumt.
7. 1. 1100 g.
8. 1. †. Obduction: Peritonitis fibrinosa. Der Embryo in eine zarte, röthlichgraue, sehr gefässreiche Membran eingehüllt. Nach Eröffnung der Membran zeigt sich der Embryo noch recht gut erhalten; Haut welk, runzelig. Uterus und Ovarien ohne Besonderheit, zart, nicht injicirt. Milchdrüsen zeigen makroskopisch nichts Besonderes.

Histologischer Befund der Milchdrüsen: Von Drüsenelementen nichts zu sehen.

Kaninchen No. 37. Virginal, geschlechtsreif, 2100 g.
9. 7. Implantation von 1 Embryo (9 cm lang).



19. 7. 1900 g.

23. 7. †. Obduction: Peritonitis fibrinosa; Embryo in einem fibrinösen Sack eingehüllt. Genitale zart.

Histologischer Befund der Milchdrüsen: Drüse nur sehr wenig entwickelt; erweiterte Ausführungsgänge. Andeutung von Verzweigung. Epithel meist einschichtig. Keine Hyperämie.

Embryonenimplantation und Ovarienätzung.

Kaninchen No. 48. Virginal, geschlechtsreif, 1700 g.

25. 9. Aetzung der Oberfläche beider Ovarien. Implantation von 1 Embryo (9 cm lang).

30. 9. 1500 g.

14. 10. 1300 g.

21. 10. †. Obduction: Peritonitis fibrinosa, Atrophie. Genitale zart, ohne Besonderheit.

Histologischer Befund der Milchdrüsen: Geringe Entwickelung der Drüsencanälchen, keine Verzweigung; geringe Proliferation des Epithels. Spuren von Secret in den erweiterten Drüsenschläuchen.

Kaninchen No. 154. Virginal, geschlechtsreif, 2500 g.

28. 10. Aetzung der Ovarien, Implantation von 2 Embryonen (8 cm lang), Exstirpation der rechten unteren Milchdrüse.

30. 10. Exstirpation der linken unteren Milchdrüse.

13. 12. Exstirpation einer Brustdrüse.

18. 12. †. Obduction: Pneumonie: inneres Genitale etwas injicirt, sonst nichts Besonderes.

Histologischer Befund der Milchdrüsen: Kaum ein Unterschied in den zu verschiedenen Zeiten exstirpirten Mammae wahrnehmbar; sehr erweiterte, fast cystische Ausführungsgänge; kein Zeichen von stärkerer Verästelung. Epithel ein- und zweischichtig. Keine Hyperämie.

Kaninchen No. 47. Virginal, geschlechtsreif, 1900 g.

18. 11. Exstirpation der Ovarien. Implantation von 2 Embryonen (8 cm lang). Exstirpation einer Brustdrüse.

20. 11. Exstirpation der correspondirenden Milchdrüse der anderen Seite.

25. 11. †. Obduction: Pneumonie, Peritonitis circumscripta, Uterus, Ovarien zart, blass.

Histologischer Befund der Milchdrüsen: An der zuerst exstirpirten Drüse sind blos spärliche, stark erweiterte Ausführungsgänge wahrnehmbar. An der zweiten Drüse sind auserdem noch spärliche Canälchen nachweisbar; die Ausführungsgänge sind noch stärker erweitert; stärkere Hyperämie.

Injection von Embryonenextract.

Kaninchen No. 365. Virginal, geschlechtsreif, 1900 g.

23. 6.		Injection von	60 ccm	Extract von	6 Embryon.	(8 cm)	in 2 Portionen
10. 7.	1700 g	„ „	50 „	„ „	3 „	(8—10 „)	„ 2 „
13. 7.	1800 „	„ „	30 „	„ „	3 „	(8 „)	
15. 7.	.	„ „	30 „	„ „	3 „	(8 „)	
11. 9.	2200 „	„ „	30 „	„ „	5 „	(8 „)	
25. 9.		„ „	30 „	„ „	3 „	(9 „)	
2. 10.	2400 „	„ „	80 „	„ „	6 „	(10—12 „)	„ 3 „
8. 10.		„ „	60 „	„ „	3 „		
29. 10.	2200 „	„ „	20 „	„ „	3 „	(8 „)	
3. 11.	2400 „	„ „	40 „	„ „	8 „		„ 2 „ .

10. 11. 2300 g Injection von 30 ccm Extract von 3 Embryonen (12 cm) in 2 Portionen
19. 11. 2100 „ „ „ 40 „ „ „ 3 „ (8 „) „ 2 „

22. 11. †. Obduction: Peritonitis acut, Genitale virginal.

Histologischer Befund der Milchdrüsen: Drüse reichlich entwickelt; sehr zahlreiche Milchgänge, starke Verzweigung der Canälchen. Epithel meist mehrschichtig, sehr starke Hyperämie.

Kaninchen No. 24. Virginal, geschlechtsreif, 1600 g.

7. 2. Injection von 60 ccm Extract von 6 Embryon. (9 cm) in 2 Portionen
1. 3. 1700 g „ „ 33 „ „ „ 3 „ (9 „) „ 2 „
5. 3. „ „ 28 „ „ „ 4 „ (8 „) „ 3 „
20. 3. „ „ 30 „ „ „ 4 „ (6 „)
1. 4. 1900 „ „ „ 80 „ „ „ 6 „ (10—12 „) „ 2 Portionen
17. 4. 1700 „ „ „ 100 „ „ „ 10 „ (7— 9 „) „ 2 „
21. 4. 1600 „ „ „ 30 „ „ „ 5 „ (7 „)
(Räudig).

14. 5. †. Obduction: Hochgradige Atrophie. Innere Organe makroskopisch ohne pathologischen Befund. Genitale virginal.

Histologischer Befund der Milchdrüsen: Sehr zahlreiche Milchgänge, sehr reichliche Verästelung der Drüsencanälchen. Epithel ein- und mehrschichtig. Spuren von Secret in den erweiterten Gängen. Hyperämie nicht besonders stark.

Kaninchen No. 33. Virginal, geschlechtsreif, 1600 g.

28. 6. Injection von 30 ccm Extract von 7 Embryonen (10 cm)
1. 7. 1600 g „ „ 25 „ „ „ 5 „ (7—8 „)
10. 7. 1700 „ „ „ 60 „ „ „ 3 „ (8—10 „) in 2 Portionen
13. 7. 1700 „ „ „ 60 „ „ „ 6 „ (10 „) „ 2 „
19. 7. 1500 g.

11. 8. †. Obduction: Atrophie; Genitalorgane zart, virginal.

Histologischer Befund der Milchdrüsen: Sehr reichliche Entwickelung der Drüse, reichliche Verästelung. Canälchen wenig erweitert; Epithel ein- und mehrschichtig. Geringe Hyperämie.

Kaninchen No. 21. Virginal, geschlechtsreif, 1400 g.

29. 9. Injection von 20 ccm Extract von 2 Embryonen, 8 cm lang.
2. 10. 1300 g „ „ 50 „ „ „ 4 „ 10—12 „ „ in 3 Portionen.
8. 10. 1300 „ „ „ 30 „ „ „ 2 „ 10 „ „ „ 2 „

19. 10. †. Obduction: Peritonitis. Genitalorgane zart, blass.

Histologischer Befund: Ausführungsgänge der Milchdrüse fast cystisch erweitert; sonst keine Entwicklung der Drüse wahrnehmbar.

Kaninchen No. 26. Virginal, geschlechtsreif, 2000 g.

10. 11. Injection von 30 ccm Extract von 3 Embryonen, 12 cm lang, in 2 Portionen.
19. 11. 1700 g „ „ 40 „ „ „ 3 „ 8 „ „

22. 11. †. Obduction: Peritonitis acuta; Genitalorgane virginal.

Histologischer Befund: Deutliche Entwicklung der Milchdrüse; reichliche Drüsenschläuche und Verästlung derselben. Erweiterung einiger Canälchen; spurweise Secret in denselben; Epithel ein- und mehrschichtig. Hyperämie.

Kaninchen No. 260. Virginal, geschlechtsreif, 1900 g.

31. 12. Injection von 25 ccm Extract von 3 Embryonen, 7 cm lang.
14. 1. 1800 g „ „ 25 „ „ „ 7 „ 8 „ „
20. 1. 1800 „ „ „ 30 „ „ „ 5 „ 5—6 „ „

29. 1. 1900 g. Injection von 33 ccm Extract von 6 Embryonen, 8 cm lang.
30. 1. †. Obduction: Peritonitis acuta, Genitale zart, blass, virginal.

Histologischer Befund: Reichliche Entwicklung von Milchgängen, deutliche Verzweigung; Epithel meist mehrschichtig. Reichliches Fettgewebe, starke Hyperämie.

Kaninchen No. 239. Virginal, geschlechtsreif, 2300 g.

31. 10. Injection von 25 ccm Extract von 5 Embryonen, 7 cm lang.
20. 11. „ „ 28 „ „ „ 6 „ 7 „ „

21. 11. †. Obduction: Peritonitis acuta, Darmperforation.

Histologischer Befund: Von Drüsenelementen nichts zu sehen (Schnitte sehr stark peripher).

Injection von Embryonenextract bei castrirten Thieren.

Kaninchen No. 23. Virginal, geschlechtsreif.

17. 1. Ovarektomie, Exstirpation einer Brustdrüse (Histol. Controlobject).

9. 2.	Injection	von	30	ccm	Extract	von	3	Embryonen, (8 cm Länge).
10. 2.	„	„	25	„	„	„	2	„ (8 „ „).
11. 2.	„	„	20	„	„	„	2	„ (8 „ „).
12. 2.	„	„	25	„	„	„	2	„ (7 „ „).
19. 2.	„	„	10	„	„	„	2	„ (6 „ „).
22. 2.	„	„	20	„	„	„	2	„ (7 „ „).
23. 2.	„	„	20	„	„	„	2	„ (7 „ „).
24. 2.	„	„	15	„	„	„	2	„ (10 „ „).
28. 2.	„	„	20	„	„	„	2	„ (10 „ „).
2. 3.	„	„	20	„	„	„	2	„ (10 „ „).

10. 3. Exstirpation von Milchdrüsen zur histologischen Untersuchung.

Histologischer Befund: Im Controlobjecte: Erweiterte Ausführungsgänge in der Mammilla; von Milchgängen nichts zu sehen, reichlich Fettgewebe, geringe Hyperämie. Die nach dem Versuche untersuchten Brustdrüsen zeigten die Ausführungsgänge viel stärker erweitert, mässig reichliche Entwicklung von Drüsencanälchen, Andeutung von Verzweigung derselben, Epithel ein- und mehrschichtig. Geringe Hyperämie, keine Acinusbildung.

Kaninchen No. 28. Virginal, geschlechtsreif. Versuchsanordnung wie bei Kaninchen No. 23.

Histologischer Befund: Controlobject: Spärliche erweiterte Ausführungsgänge in der Mammilla, einschichtiges niedriges Epithel, keine Drüsencanälchen, geringe Hyperämie. In den später exstirpirten Brustdrüsen zeigen sich die Ausführungsgänge viel stärker erweitert, die Hyperämie viel stärker, Drüsencanälchen spärlich und wenig entwickelt.

Injectionsversuche an nicht virginalen hysterectomirten Thieren.

Kaninchen No. 15. Vor mehreren Monaten Exstirpation des schwangeren Uterus; jetzt kein Secret aus den Brustdrüsen ausdrückbar.

9. 2. Intraperitoneale Injection von 10 ccm Extract aus 5 Kaninchen-Placenten.

12. 2. Intraperitoneale Injection von 10 ccm Extract aus menschlicher Placenta. (Ein kleiner Theil einer menschlichen Placenta wurde mit Kochsalzlösung verrieben, der Brei kam auf mehrere Stunden in den Eisschrank und wurde dann zu Extract verarbeitet.)

An den Milchdrüsen keine Veränderung wahrnehmbar.

14. 2. Aus den Milchdrüsen kein Secret ausdrückbar.

19. 2. Intraperitoneale Injection von 10 ccm Extract aus 5 Kaninchen-Placenten. Fast aus allen Milchdrüsen ein klares Secret in Tropfen ausdrückbar.

20. 2. †. Peritonitis acuta.

Kaninchen No. 1. Vor mehreren Monaten Amputation des schwangeren Uterus; jetzt kein Secret aus den Brustdrüsen ausdrückbar.

9. 2. Intraperitoneale Injection von 10 ccm Extract von 5 Kaninchen-Placenten.

11. 2. " " " 10 " " " menschlicher Placenta.

14. 2. Kein Secret aus den Milchdrüsen auspressbar.

18. 2. †. Peritonitis acuta.

Kaninchen No. 63. Vor mehreren Monaten Exstirpation des schwangeren Uterus, jetzt kein Secret in den Milchdrüsen nachweisbar.

10. 2. Subcutane Injection von 10 ccm steriler Kochsalzlösung in der Umgebung der 2. rechten Brustdrüse.

12. 2. Subcutane Injection von 10 ccm NaCl an derselben Stelle.

14. 2. Aus mehreren Milchdrüsen kleine Milchtröpfchen auspressbar. (Das Secret erweist sich bei der mikroskopischen Untersuchung als echte Milch.)

16. 2. Reichlich Milch in allen Milchdrüsen.

19. 2. Aus mehreren Milchdrüsen spritzt die Milch auf Druck in Strahlen, aus den anderen sind bloss Milchtropfen auspressbar.

Subcutane Injection von 10 ccm Kochsalzlösung.

24. 2. Secretion andauernd.

Kaninchen No. 136. Amputation des schwangeren Uterus vor mehreren Monaten; jetzt keine Milch aus den Brustdrüsen ausdrückbar.

10. 2. Subcutane Injection von 10 ccm Extract von 5 Kaninchen-Placenten in der Umgebung der 2. rechten Brustdrüse.

12. 2. Subcutane Injection von 10 ccm Extract von menschlicher Placenta an derselben Stelle. Aus der 2. rechten Brustdrüse ist ein schleimiges trübes Secret auspressbar, keine Milch.

17. 2. Multiple Abscesse der Bauchhaut, keine Milch.

19. 2. †.



XXII.

Aus dem med.-chem. und pharmakol. Institut der Universität Bern
(Director: Prof. Dr. E. Bürgi).

Ueber die Morphium-Chloralhydrat- und die Morphium-Urethan-Narkose bei intravenöser Injection.

Von

Dr. **Wilhelm Hammerschmidt,** Thierarzt.

Hauckold[1]) und Lindemann[2]) haben auf dem pharmakologischen Institut Berns unter der Leitung Bürgi's[3]) über die Beeinflussung der narkotischen Wirkung eines Medicamentes durch ein zweites Narcoticum gearbeitet. Hauckold hatte vornehmlich mit Scopolamin und Urethan, zum Theil auch mit Scopolamin und Morphium, sowie Scopolamin und Neuronal experimentirt; Lindemann ausschliesslich mit Morphium und Urethan. Die Substanzen waren theils per os, theils subcutan, theils intravenös gegeben worden. Die Versuche, die ausschliesslich an Kaninchen vorgenommen worden waren, hatten gezeigt, dass die Wirkungen zweier gleichzeitig bezw. kurz nacheinander gegebener Narcotica sich nicht bloss addiren, sondern in ganz ungeahnter Weise verstärken. Diese Ergebnisse standen einigermaassen im Einklang mit einer von Honigmann[4]) publicirten Arbeit über die gegenseitige Beeinflussung der Aether- und Chloroformwirkung. Doch hatte diese Arbeit immer in einem Widerspruch mit den Angaben Overton's, des einen Entdeckers der modernen Narkosetheorie, gestanden. Das Nähere darüber ist in den genannten Arbeiten von Hauckold und Lindemann ausgeführt. Fs waren in deren Versuchen absichtlich nur Medicamente verwendet worden, welche sich leicht per os, subcutan oder intravenös geben liessen.

Narcotica, welche wie Aether und Chloroform bei gewöhnlicher Temperatur flüchtig sind, haben den Nachtheil, sich nicht so leicht dosiren zu lassen und wurden daher bei den am hiesigen pharmako-

---

1) Hauckold, Inaug.-Dissert. Bern 1909 (noch nicht veröffentlicht). Ueber Beeinflussung von Narcoticis durch Scopolamin.

2) Lindemann, Inaug.-Dissert. Bern 1909 (noch nicht veröffentlicht). Versuche über die Morphium-Urethannarkose.

3) Bürgi, Ueber die Beeinflussung der narkotischen Wirkung eines Medicamentas durch ein zweites Narcoticum.

4) Honigmann, Ueber Mischnarkosen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 58.



logischen Institute vorgenommenen Versuchen nicht verwendet. Im allgemeinen wurde immer zuerst die minimale Narkose erzeugende Dosis festgestellt. Hierauf wurde von dem einen Medicamente etwa die Hälfte der betreffenden Dosis während einer ganzen Versuchsreihe constant gegeben und mit der Dosis des zweiten Narcoticums so lange heruntergegangen, bis keine narkotische Wirkung mehr zu beobachten war; schliesslich wurden dann noch die Mengen beider Narcotica gleichzeitig vermindert. Auf diese Weise fand Hauckold unter anderem, dass das Scopolamin, das an und für sich bei Kaninchen nicht narkotisch wirkt, selbst in ganz hohen Dosen nicht, dennoch im Stande ist, in ganz kleinen Quantitäten eine an und für sich unwirksame Urethan- bezw. Morphiummenge zu einer narkotischen zu machen, und Lindemann stellte fest, dass sich Morphium und Urethan gegenseitig in ihrer Wirkung ganz enorm und in sehr regelmässiger Weise verstärken. Merkwürdigerweise aber konnte diese Eigenthümlichkeit nur bei stomachaler und subcutaner Application mit Sicherheit ermittelt werden. Bei den intravenösen Injectionen war selten mehr als eine gewöhnliche Addition wahrzunehmen. Der Grund hierfür wurde wohl mit einigem Recht in der ausserordentlich kurzen Dauer der Narkose bei intravenöser Injection kleiner Dosen gesucht. Da man die Verstärkung der narkotischen Wirkung indirect durch Feststellung der minimalen narkotischen Dosis ermittelte, war man aber auch bei intravenöser Injection auf die Anwendung kleiner Dosen angewiesen, musste also mit der kurzen Dauer der Narkose rechnen. Dieser Uebelstand wurde noch ganz besonders schlimm durch den Umstand, dass verschiedene Narcotica, insbesondere aus verschiedenen Arzneigruppen, verschieden lange Zeit brauchen, um nach ihrer Einverleibung in den Organismus ihre Wirkung auf das Centralnervensystem auszuüben, und es schien ausserordentlich schwierig, die Versuche so anzuordnen, dass der maximale Effect beider Arzneien gerade zusammenfiel. Uebrigens war es auch gar nicht möglich a priori zu sagen, ob ein solches Zusammenfallen die stärkste gemeinsame Action ergeben werde. Man hatte allerdings einige Anhaltspunkte über den Eintritt und den Höhepunkt der narkotischen Wirkung der verschiedenen untersuchten Arzneien, aber so ganz genau liessen sich diese Zeitpunkte doch nicht feststellen. Ich hatte mir nun vorgenommen, die gegenseitige Unterstützung zweier Narcotika bei ausschliesslich intravenöser Injection noch etwas gründlicher zu untersuchen. Es konnte allerdings nach den immerhin etwas spärlichen Untersuchungen von Hauckold und Lindemann über die Wirkung der Narcotica bei intravenöser Injection erwartet werden, dass eine ungewöhnliche über einer blossen Addition liegende Verstärkung der Narkosewirkungen bei dieser Applicationsform nicht eintreten werde. Aber diese Frage musste doch aus praktischen und theoretischen Gründen ihre Erledigung finden. Es schien mir nun in erster Linie nothwendig, von jedem einzelnen intravenös gebrauchten Medicamente die minimale narkotische Wirkung noch in etwas engeren Grenzen festzustellen, als dies die Herren Hauckold und Lindemann gethan hatten; dann aber wollte ich auch nicht von diesen minimal narkotisirenden Mengen, sondern von etwas stärker

wirkenden, also noch etwas höher liegenden Dosen ausgehen und mein Augenmerk mehr auf die Dauer der Narkose richten. Ich habe ausschliesslich mit Morphium hydrochloric. - Chloralhydrat und Morphium hydrochloric.-Urethan experimentirt, also wiederum absichtlich mit narkotischen Mitteln aus verschiedenen Gruppen, da ja aus Gründen, die in oben genannter Arbeit Bürgi's genauer auseinandergesetzt sind, eine ungewöhnliche Verstärkung der narkotischen Wirkung eines Narcoticums durch ein zweites eher zu erwarten stand, wenn Mittel von verschiedener Verwandtschaft zur Zelle zur Verwendung kommen. Auch ich experimentirte ausschliesslich an Kaninchen. Für jeden Versuch wurde immer ein frisches Thier verwendet. Die Injectionen wurden ausschliesslich in die Ohrvene gemacht. Ich lasse nun vorerst meine Protokolle folgen.

Kaninchen erhält Morph. hydrochloric. intravenös pro Kilogramm Körpergewicht, mit 5 cg beginnend in absteigender Menge.

Versuch 1.

Kaninchen, grauschwarz, männlich, Gewicht 1,130 kg. Morphium 0,05 pro Kilogramm Körpergewicht = 5,65 ccm 1 proc. Lösung.

Injection 3 Uhr 30 Min., Athmung 112, Puls 196.

3 Uhr 40 Min. Kaninchen liegt regungslos im Käfig, Pupille erweitert, Augenlider erschlafft, Lidspalte verkleinert. Die Athmung geschieht angestrengt, ist von abdominalem Typus heftig pumpend, so dass der ganze Körper erschüttert wird, 124 Athemzüge pro Minute. Ohren lang herabhängend ist es am Boden hingestreckt, den Kopf dabei vollkommen aufstützend.

3 Uhr 45 Min. reagirt es noch auf die sich nähernde Hand. Allmählich stellt sich immer mehr zunehmende Narkose ein, Thier verhält sich vollkommen ruhig.

3 Uhr 55 Min. ganz unbeweglich am Boden liegend schläft es; Reflexerregbarkeit der Haut leicht herabgesetzt.

4 Uhr. Pupille leicht verengert; Athmung beschleunigt, ca. 140 Athemzüge pro Minute; Herzschläge kaum fühlbar, ca. 210 pro Minute.

4 Uhr 10 Min. Pupillarreflex noch vorhanden. Kaninchen hält jede künstlich gegebene Lage und Haltung inne, ohne dieselbe spontan zu ändern; doch besteht noch immer geringgradige Empfindlichkeit bei Prüfung mit der Nadel. Die Hinterfüsse wie gelähmt nach rückwärts herausgestreckt zeigen keinerlei Empfindung mehr.

4 Uhr 20 Min. vollkommen regungslos.

4 Uhr 30 Min. Schmerzgefühl fast ganz aufgehoben.

4 Uhr 45 Min. richtet es sich etwas auf und bewegt sich etwas von der Stelle. Narkose dauert an; gegen Nadelstiche ganz wenig sensibel.

4 Uhr 50 Min. schläft es vollkommen.

5 Uhr. Hautreflexthätigkeit erloschen; Pupillarreflex herabgesetzt; Athmung sehr angestrengt, ca. 130 Athemzüge pro Minute, Nasenflügel in Folge Athemnoth weit aufgerissen.

5 Uhr 10 Min. nimmt die Narkose an Tiefe ab.

5 Uhr 15 Min. erwacht Kaninchen, bewegt sich etwas, verhält sich bald wieder ruhig. Empfindung der Haut gegen Nadelstiche fast aufgehoben.

5 Uhr 30 Min. Dyspnoe fortbestehend. Die Athembewegungen erfolgen oberflächlich in verschiedenen langen Intervallen ca. 120 mal in der Minute, von Zeit zu Zeit direct aussetzend.

5 Uhr 40 Min. scheint sich Kaninchen allmählich zu erholen; unternimmt verschiedene Lageveränderungen. Sensorium noch stark eingenommen.



5 Uhr 50 Min. Empfindung der Haut noch etwas gemindert. Kaninchen macht den Eindruck eines schwer kranken Thieres. Stirbt während der Nacht.

Sectionsbefund: Kaninchen grauschwarz, männlich, mässig gut genährt. Blase stark gefüllt. Harn flockig, getrübt; Reaction alkalisch. Im Netze zahlreiche Blutgerinnsel, Dickdarmserosa ikterisch verfärbt; Gefässe stark injicirt; Schleimhaut trübe, blass, Leber stark bluthaltig, Läppchenzeichnung undeutlich. Nieren 9 g schwer, Kapsel leicht abziehbar, glatt und glänzend, auf dem Schnitt Grenzschicht verbreitert, Glomeruli sichtbar, Markschicht verwaschen blass, geschwollen. Rechter Lungenflügel mit der Rippenpleura verlöthet fast in seiner ganzen Ausdehnung, Auflagerungen abziehbar; desgleichen trägt der Herzbeutel dicken, abziehbaren Belag, ist mit dem Epikard theilweise verwachsen. Im Herzinnern leicht gelb gefärbte, geronnene Massen, die sich leicht abheben lassen. Lunge: rechterseits Vorder- und Mittellappen zeigen leichte Hepatisation, linkerseits normaler Befund; sämmtliche Lappen gut retrahirt.

Harn wird verdünnt mit Aqua destillata und filtrirt.

Kochprobe auf Eiweiss: Niederschlag, der sich nicht löst in Essigsäure; durch Erhitzen intensiver.

Salpetersäureprobe: Stark positiv.

Ferrocyankali-Essigsäureprobe: Ebenfalls positiv, stark eiweisshaltig.

Versuch 2.

Kaninchen, hasenfarbig, weiblich. Gewicht 1,570 kg. Morphium 0,03 pro Kilogramm Körpergewicht = 4,71 ccm 1proc. Lösung.

Injection 10 Uhr 7 Min. Athmung 70.

10 Uhr 15 Min. Kaninchen sitzt zusammengekauert im Käfig.

10 Uhr 20 Min. Auf Nadelstiche noch reagirend. Pupille erweitert. Sensorium getrübt.

10 Uhr 40 Min. Kaninchen ist in leichten Schlaf versenkt, liegt flach ausgestreckt, gegebene Seitenlage behält es sofort bei, Reflexthätigkeit der Haut noch vorhanden.

11 Uhr. Bleibt in Seitenlage wie Rückenlage unbeweglich liegen. Pupillarreflex getrübt.

11 Uhr 15 Min. Liegt ruhig, erhebt sich plötzlich, lässt sich aber sogleich wieder jede anormale Lage geben, gegen Nadelstiche noch empfindlich.

11 Uhr 30 Min. Sensibilität der Haut herabgesetzt; mit einzelnen Nadelstichen noch reflectorische Schmerzzuckung auszulösen.

11 Uhr 45 Min. Narkose verliert an Tiefe; Kaninchen bewegt sich etwas, bleibt aber bald wieder ruhig liegen.

12 Uhr 30 Min. Kaninchen scheint allmählich aus dem Schlafe zu erwachen, hebt den Kopf hoch und unternimmt verschiedene Lageveränderungen. Sensorium noch eingenommen.

Versuch 3.

Kaninchen, gelb, männlich, Gewicht 1,470 kg. Morphium 0,02 pro Kilogramm Körpergewicht = 2,94 ccm 1proc. Lösung.

Injection 9 Uhr 50 Min., Athmung 60.

9 Uhr 57 Min. Kaninchen legt sich sofort flach auf den Boden, den Kopf aufstützend, schwer apathisch; lässt sich auf die Seite legen und bleibt; es ist Schlaf eingetreten.

10 Uhr. Empfindlichkeit der Haut vermindert; K. wacht auf durch Nadelstiche, liegt flach ausgestreckt, schläft; Pupillarreflex frei.

10 Uhr 5 Min. In Seitenlage gebracht setzt Narkose sofort wieder ein; Athmung verlangsamt und tief, 16 Athemzüge pro Minute.



10 Uhr 15 Min. Thier ist aufgewacht, lässt sich sogleich wieder auf die Seite umlegen, erhebt sich aber nach wenigen Minuten wieder.

10 Uhr 30 Min. Reflexreizbarkeit der Haut nimmt zu; doch besteht noch schwere Betäubung.

10 Uhr 35 Min. Noch vollkommen regungslos, Hinterbeine gelähmt nach rückwärts herausgestreckt, reagirt K. auf schwächsten Nadelstich.

10 Uhr 45 Min. Beachtet kein Geräusch in seiner Umgebung.

11 Uhr. Liegt ruhig und theilnahmslos da.

11 Uhr 10 Min. Schlaf dauert noch an, das Thier äussert aber bei Prüfung mit der Nadel vermehrte Empfindung.

11 Uhr 25 Min. Narkose verliert sich allmählich.

11 Uhr 35 Min. K. vom Schlafe vollends erwacht.

Versuch 4.

Kaninchen, weiss mit schwarzen Flecken. Gewicht 1,420 kg. Morphium 0,015 pro Kilogramm Körpergewicht = 2,13 ccm 1 proc. Lösung.

Injection 10 Uhr 30 Min., Athmung 84.

10 Uhr 30 Min. Kaninchen kriecht schwerfällig im Kasten, bleibt flach am Boden liegen.

10 Uhr 35 Min. Auf die Seite gelegt verhält es sich ruhig; es schläft, gegen Stich mit der Nadel noch sensibel.

10 Uhr 40 Min. Schmerzempfindung der Haut leicht herabgesetzt; Cornealreflex sehr lebhaft.

10 Uhr 43 Min. Aendert spontan seine Seitenlage und legt sich flach hin, ganz regungslos; will sich nicht mehr in künstliche Lage bringen lassen.

10 Uhr 45 Min. Auf Nadelstiche lebhafter reagirend, doch noch theilnahmslos gegen Vorgänge in seiner Nachbarschaft.

10 Uhr 55 Min. Pupillarreflex frei. Athmung 55.

11 Uhr. Kaninchen erwacht, liegt wieder ruhig und schläft.

11 Uhr 10 Min. Es erfolgen vorübergehend kleine Körperbewegungen; verhält sich bald wieder unbeweglich.

11 Uhr 15 Min. Beginnt etwas herumzuhüpfen, setzt sich wieder, beachtet die näher geführte Hand.

11 Uhr 20 Min. Ganz ruhig liegend in sichtlich schwindender Narkose.

11 Uhr 30 Min. Reagirt auf Bewegungen der Hand, erholt sich von da an allmählich.

11 Uhr 50 Min. Fast vollkommen munter.

Versuch 5.

Kaninchen, hasenfarbig. Gewicht 1,150 kg. Morphium 0,0125 = 1,4375 ccm 1 proc. Lösung. Injection 2 Uhr 43 Min., Athmung 64.

2 Uhr 45 Min. In den Käfig gebracht legt sich Kaninchen flach hin, regungslos.

2 Uhr 50 Min. Auf die Seite gelegt richtet es sich nach 2 Minuten spontan auf, sitzt still, abermals umgelegt bleibt es.

2 Uhr 55 Min. Setzt sich wieder auf, Hautempfindlichkeit leicht herabgesetzt, lässt sich wieder Seitenlage geben.

3 Uhr. Athmung 80. Liegt unbeweglich, erwacht nach 2 Minuten und wirft sich in normale liegende Haltung um.

3 Uhr 5 Min. Verharrt in jeder künstlichen Lage.

3 Uhr 10 Min. Narkose vertieft sich; Schmerzempfindung der Haut fast aufgehoben.

3 Uhr 17 Min. Erwacht von da an allmählich.

3 Uhr 40 Min. Befindet sich immer noch in leichter Betäubung.



3 Uhr 45 Min. Narkose beendet, Thier beachtet ziemlich aufmerksam seine Umgebung; doch besteht noch leichter Schlaf.

4 Uhr 25 Min. Völlige Erholung.

Versuch 6.

Kaninchen, weiss mit schwarz, Gewicht 1,040 kg. Morphium 0,01 = 1,04 ccm 1proc. Lösung. Injection 10 Uhr 25 Min., Athmung 85.

10 Uhr 30 Min. Kaninchen leicht benommen sitzt ruhig, schüttelt des öfteren das injicirte Ohr, Cornealreflex frei.

10 Uhr 35 Min. Versuch, das Thier in Seitenlage zu bringen und darin zu erhalten, misslingt.

10 Uhr 45 Min. Empfindlichkeit gegen die Nadel vermindert.

10 Uhr 47 Min. Mit Aufbietung grösster Ruhe und Sorgfalt kann das Thier in Seitenlage gebracht werden, richtet sich aber rasch wieder auf.

11 Uhr. Achtet auf jede Annäherung, jede Berührung mit dem Finger, sitzt regungslos.

11 Uhr 5 Min. Schüttelt wiederholt das Ohr, befindet sich aber noch in leichtem Schlaf.

11 Uhr 15 Min. Bleibt ruhig sitzen, Sensibilität der Haut ziemlich gesteigert.

11 Uhr 25 Min. Noch in leichter Betäubung, aus der es auf den geringsten Reiz hin erwacht.

Erwacht von da an allmählich.

Versuch 7.

Kaninchen, hasenfarbig, männlich, Gewicht 1,450 kg. Morphium 0,01 = 1,45 ccm 1proc. Lösung. Injection 10 Uhr, Athmung 82.

10 Uhr 10 Min. Kaninchen bleibt ruhig in einer Ecke des Käfigs sitzen, Erregungsanzeichen nicht zu beobachten; Haut- und Cornealreflexe von Morphium unbeeinflusst.

10 Uhr 20 Min. Legt sich nieder, Schmerzempfindung herabgesetzt. Schwache Narkose eingetreten.

10 Uhr 40 Min. Auf die Seite gelegt wendet es sich jedes Mal fast sogleich in Bauchlage um, bleibt aber ruhig, gegen die Nadel noch lebhaft empfindlich.

10 Uhr 45 Min. Richtet sich auf, legt sich platt auf den Boden hin.

10 Uhr 55 Min. Lässt sich durch Geräusche wiederholt zum Erwachen bringen. Sitzt ruhig.

11 Uhr 10 Min. Fast regungslos, reagirt stark auf Nadelstiche.

11 Uhr 20 Min. Erhebt sich infolge Geräuschwahrnehmung, Cornealreflex frei vorhanden.

11 Uhr 55 Min. Somnolenz scheint zu schwinden, gegen die Nadel heftig sensibel.

12 Uhr. Achtet auf jede Bewegung, die in seiner Nähe vor sich geht; ist erwacht.

Versuch 8.

Kaninchen, schwarz, weiblich, Gewicht 1,400 kg. Morphium 0,009 = 1,26 ccm 1proc. Lösung. Injection 10 Uhr 10 Min., Athmung 88.

10 Uhr 20 Min. Kaninchen sitzt regungslos im Käfig mit stierem Gesichtsausdruck, führt mit dem Kopf noch bisweilen leichte Bewegungen aus, Empfindung der Haut normal.

10 Uhr 30 Min. Legt sich und bleibt fast unbeweglich; auf die Seite gelegt erhebt es sich sofort wieder. Cornealreflex frei.

10 Uhr 40 Min. Liegt ruhig, leichter Schlaf hat eingesetzt; Sensibilität der Haut unverändert, K. reagirt noch auf Nadelstiche, Nasen- und Cornealreflex von Morphiumwirkung unbeeinflusst.



10 Uhr 45 Min. Gegen den Reiz der Nadel weniger empfindlich.

11 Uhr. Kriecht etwas, setzt sich bald nieder Kopf erhoben.

11 Uhr 15 Min. Ziemlich ruhig in tiefer Apathie; bei Nadelstich schwach reagirend.

11 Uhr 30 Min. Fängt an, sich aufzurichten; lässt sich wiederholt durch äussere Geräusche aus seinem schlafartigen Zustand aufschrecken, fast unbeweglich.

11 Uhr 45 Min. Auf Nadelstiche erfolgt heftige Reflexzuckung, Sensorium wird sichtlich freier.

12 Uhr. Sucht bereits am Boden umher, sitzt wieder ruhig.

12 Uhr 15 Min. Geht an den Futternapf, frisst etwas.

Versuch 9.

Kaninchen, hell-hasenfarbig, weiblich, Gewicht 1,320 kg. Morphium 0,008 = 1,056 ccm 1 proc. Lösung. Injection 3 Uhr 20 Min., Athmung 76.

3 Uhr 40 Min. Es stellt sich Störung des Sensoriums ein; Empfindlichkeit der Haut gegen mechanischen Reiz gemindert.

4 Uhr. Ein leichter Grad von Narkose hat eingesetzt, das Thier verharrt in unveränderter Lage sitzend in der Ecke.

4 Uhr 30 Min. Sensibilität der Haut noch herabgesetzt.

4 Uhr 40 Min. Es scheint aus dem schlafähnlichen Zustand erwacht, sucht am Boden herum, sitzt still, Sensorium noch eingenommen.

4 Uhr 50 Min. Empfindlichkeit noch nicht ad integrum zurückgekehrt.

5 Uhr 15 Min. Vollständige Erholung.

Versuch 10.

Kaninchen, schwarzgrau, weiblich, Gewicht 1,310 kg. Morphium 0,007 = 0,917 ccm 1 proc. Lösung. Injection 3 Uhr 15 Min., Athmung 84.

Ganz geringgradige Narkoseerscheinungen, die von 3 Uhr 45 Min. bis 4 Uhr 20 Min. dauern.

Versuch 11.

Kaninchen, hasenfarbig, weiblich, Gewicht 1,620 kg. Morphium 0,006 = 0,972 ccm 1 proc. Lösung. Injection 10 Uhr 10 Min., Athmung 82.

Erscheinungen ähnlich denen von Versuch 10. Dauer vide Tabelle.

Versuch 12.

Kaninchen, schwarz, weiblich, Gewicht 1,330 kg. Morphium 0,005 = 0,665 ccm 1 proc. Lösung. Injection 10 Uhr 30 Min., Athmung 72.

Auch hier mag wie in Versuch 13, 14 und 15 der Hinweis auf die Tabelle genügen. Es traten nur noch geringgradige Erscheinungen (hauptsächlich Herabsetzung der Schmerzempfindung und Neigung zu Schlaf) auf.

In Versuch 13 wurde 0,004, in Versuch 14 0,003 und in Versuch 15 0,002 Morph. hydr. pro Kilo Körpergewicht gegeben.

Versuch 16.

Kaninchen, weiss, schwarz gefleckt, Gewicht 1,400 kg. Morph. 0,001 = 1,4 ccm 10 prom. Lösung. Injection 10 Uhr 30 Min., Athmung 64.

10 Uhr 30 Min. In den Käfig zurückgebracht geht Kaninchen an den Futtertopf und frisst.

10 Uhr 45 Min. Sitzt von Zeit zu Zeit ruhig, frisst wieder.

10 Uhr 50 Min. Nimmt mit Appetit Futter auf.

10 Uhr 55 Min. Kauert sich in eine Ecke und bleibt vorübergehend ruhig sitzen, verräth leichte Müdigkeitserscheinung, entweicht stets der Nadel.

Das Thier zeigt keine weiteren Symptome mehr.



Versuche mit Chloralhydrat.

Versuch 17.

Kaninchen, grauhasenfarbig. Gewicht 1,810 kg. Chloralhydrat 0,1 = 9,05 ccm 2proc. Lösung. Injection 3 Uhr 45 Min., Athmung 94.

Sofort nach der Injection schwer apathisch schläft Kaninchen in jeder Lage; gegen die prüfende Nadel erweist es sich fast unempfindlich. Pupillarreflex herabgesetzt.

Von 4 Uhr an erholt sich das Thier ganz allmählich.

4 Uhr 20 Min. Heftige Schmerzempfindung auf Nadelstiche.

4 Uhr 30 Min. Lässt sich trotz aller Vorsicht nicht mehr auf die Seite legen, ist sehr sensibel gegen die Nadel, es besteht noch geringe Eingenommenheit.

Versuch 18.

Kaninchen, weiss, männlich, Gewicht 1,780 kg. Chloralhydrat 0,07 = 6,23 ccm 2proc. Lösung. Injection 4 Uhr 30 Min., Athmung 60.

4 Uhr 30 Min. Kaninchen bleibt sofort liegen, Narkose hat eingesetzt; gegen Nadelstiche empfindungslos; Pupillarreflex schwach beeinflusst.

Von 4 Uhr 33 Min. an allmähliche Erholung, die bis 4 Uhr 55 Min. complett wird.

Versuch 19.

Kaninchen, grau mit weissen Flecken, Gewicht 1,950 kg. Chloralhydrat 0,05 = 9,75 ccm 1proc. Lösung. Injection 3 Uhr. Athmung 102.

Abgebunden vom Brett ist Kaninchen sogleich apathisch, lässt sich umlegen, steht aber bald wieder auf.

Von da an geringgradige, etwas wechselnde Narkosesymptome, die bis 3 Uhr 30 Min. dauern.

Versuch 20.

Kaninchen, schwarz, weiblich, Gewicht 2,350 kg. Chloralhydrat 0,04 = 4,7 ccm 2proc. Lösung. Injection 10 Uhr 45 Min., Athmung 96.

In den Käfig gebracht lässt sich das Thier umlegen; Empfindlichkeit gemindert, schreckt auf nach wenigen Minuten und beginnt zu kriechen.

10 Uhr 50 Min. Gegen Nadelstiche äusserst sensibel sucht es der Nadel zu entfliehen.

10 Uhr 55 Min. Es gelingt, das Thier wieder in künstliche Lage zu bringen, verharrt ca. 3 Minuten ruhig, bei Nadelstich heftig empfindlich.

11 Uhr. Lässt sich wieder Seitenlage geben und bleibt ca. 2 Minuten regungslos liegen, Athmung sehr angestrengt, ca. 130 Athemzüge pro Minute.

11 Uhr 5 Min. Entzieht sich der Nadel, verhält sich 2—3 Minuten ruhig in unnatürlicher Lagerung. Hautreflexreizbarkeit in Zunahme begriffen.

11 Uhr 15 Min. Lässt sich ein Umlegen in Seiten- oder Rückenlage nicht mehr gefallen; Corneareflex vorhanden.

11 Uhr 35 Min. Kriecht etwas, künstliches Legen unmöglich, wehrt sich sehr heftig.

11 Uhr 45 Min. Erweist sich gegen die Nadel ungemein empfindlich, erholt sich sichtlich.

Versuch 21.

Kaninchen, dunkelhasenfarbig, Zehen weiss, männlich, Gewicht 2,360 kg. Chloralhydrat 0,03 = 3,54 ccm 2proc. Lösung. Injection 2 Uhr 15 Min. Athmung 84.

Kaninchen lässt sich augenblicklich willkürlich legen, Haut- und Pupillareflex getrübt.

2 Uhr 20 Min. Gegen die Nadel weniger empfindlich, liegt vollkommen ruhig.



2 Uhr 30 Min. Wacht auf, sitzt regungslos, lässt sich sogleich wieder liegende Haltung beibringen und behält dieselbe. Hautempfindung fast erloschen.

2 Uhr 34 Min. Steht auf, entweicht der prüfenden Nadel.

2 Uhr 45 Min. Es gelingt nochmals, Thier in Seitenlage zu bringen; bleibt wenige Minuten.

2 Uhr 50 Min. Kaninchen erhebt sich spontan, Hautreflexe lebhaft reagirend, will sich nicht mehr legen lassen.

3 Uhr. Unmöglich, das Thier in künstlich erzeugter Körperstellung zu erhalten, wendet sich jedesmal sofort um in natürliche Lage, gegen Reiz der Nadel heftig sensibel.

3 Uhr 10 Min. Sitzt ruhig, lässt sich ein erneutes Umlegen nicht mehr gefallen, sucht am Boden umher.

3 Uhr 20 Min. Hat sich vollkommen erholt.

Ueber die Versuche 22, 23 und 24 mit Dosen von 0,02, 0,015 und 0,01 orientirt die Tabelle genügend. Um eigentliche Narkosenerscheinungen handelte es sich nicht mehr.

Diese Versuche dienten nur dazu, die Grenzen der narkotisirenden Dosen von Morphium hydrochloric. und Chloralhydrat festzustellen. Für Morphium beträgt sie in den engsten Grenzen 0,01; zu den Versuchen aber erwählte ich in Folge beobachteter Inconstanz der kleineren Dosen 0,0125; doch erzielt man noch mit einer Dosis von 0,003 pro Kilogramm Körpergewicht ganz leichte Schlaferscheinungen. Bei der Dosis 0,0125 trat der Schlaf in ca. 10 Minuten ein und dauerte eine Stunde und 8 Minuten. Im Allgemeinen trat die Narkose bei höheren Dosen rascher ein und währte länger, als bei niedrigen Dosen; doch war eine absolute Regelmässigkeit nicht vorhanden. Am leichtesten orientirt sich der Leser über diese, wie auch über die später zu besprechenden Resultate an Hand der Tabelle, die am Ende der Arbeit beigefügt ist. Für Chloralhydrat fanden wir 0,03 pro Kilogramm Körpergewicht als minimale Narkose erzeugende Dosis. Kleinere Quantitäten ergaben nur eine ganz geringe und unvollkommene Narkose. Bei dieser Dosis trat die Lähmung des Centralnervensystems sogleich ein. Dieselbe Wirkung ergaben die grossen Dosen, wie auch die kleinen, soweit sie noch einen leichten schlafmachenden Effect hatten. Die Dauer der Narkose betrug bei allen Dosen ungefähr 30 Minuten.

Morphium-Chloralhydratversuche.

Morphium-Dosis constant behaltend wurde mit Chloralhydrat von 10 cg pro Kilogramm Körpergewicht herabgegangen.

Versuch 25.

Kaninchen, weiss mit gelben Flecken, weiblich, Gewicht 3,220 kg. Morphium 0,0125 = 4,025 ccm 1 proc. Lösung. Chloralhydrat 0,1 = 3,22 ccm 10 proc. Lösung. Morphium-Injection 10 Uhr 30 Min., Chloralhydrat-Injection 10 Uhr 40 Min. (Morphium wirkt in 10 Minuten, Chloralhydrat sogleich).

Kaninchen vollkommen empfindungslos und regungslos im Käfig liegend, Pupillarreflex stark herabgesetzt.

10 Uhr 45 Min. Tiefe Narkose, gegen Nadelstiche vollständige Unempfindlichkeit.

10 Uhr 52 Min. Hautreflexerregbarkeit leicht gesteigert.

10 Uhr 55 Min. Empfindung scheint zuzunehmen, Thier liegt vollkommen unbeweglich.



11 Uhr. Behält jede gegebene Lage und Haltung bei.

11 Uhr 10 Min. Hautreizbarkeit nimmt derartig zu, dass das Thier bei Prüfung mit der Nadel jedesmal aufzustehen droht.

11 Uhr 20 Min. Bleibt es regungslos in Seiten- wie Rückenlage liegen.

11 Uhr 30 Min. Cornealreflex fast frei; es besteht noch geringe Empfindlichkeit bei Nadelstich.

11 Uhr 35 Min. Kaninchen steht in Folge dessen auf, kann sogleich wieder in Seitenlage gebracht werden.

11 Uhr 45 Min. Bei leisester Berührung mit der Nadel wendet sich das Thier jedesmal in normale liegende Haltung um.

11 Uhr 50 Min. Es besteht keine vollkommene Narkose, Schmerzempfindung nicht ganz erloschen, doch lässt sich das Thier jede beliebige Lage geben dieselbe beibehaltend.

12 Uhr 10 Min. Richtet sich spontan auf, wieder gelegt verharrt es sofort in seiner Lage.

12 Uhr 20 Min. Kaninchen bekundet Schmerzgefühl bei jedem Nadelstich, steht in Folge des Reizes auf.

12 Uhr 25 Min. Bleibt sogleich wieder ruhig in gegebener Lage.

12 Uhr 40 Min. Wirft sich spontan aus der Seitenlage in normale Lage um und liegt am Boden hingestreckt.

12 Uhr 50 Min. Wird wiederholt durch Geräusch aufgeweckt, lässt sich jedesmal wieder hinlegen.

1 Uhr. Erhebt sich ohne Ursache von seinem Lager, Empfindlichkeit mehr vermindert.

1 Uhr 10 Min. Richtet sich abermals auf, sucht umher, entweicht der Nadel, lässt sich Seitenlage geben.

1 Uhr 20 Min. Schläft unbeweglich in Seiten- oder Rückenlage.

1 Uhr 40 Min. Wird in Folge Berührung der Conjunctiven wach.

1 Uhr 45 Min. Steht spontan auf, gegen die Nadel empfindlich.

1 Uhr 50 Min. Lässt sich wieder auf die Seite legen.

2 bis 2 Uhr 30 Min. Narkose nimmt an Tiefe immer mehr ab; Kaninchen lässt sich jede Stellung und Haltung geben, behält diese auch wenige Minuten lang bei, doch ist die Narkose insofern nicht mehr vollkommen, als der leiseste Nadelstich genügt, das Thier zum Erwachen zu bringen.

2 Uhr 30 Min. Thier scheint munterer zu werden.

2 Uhr 40 Min. Umgelegt steht es fast sogleich auf, lässt sich nicht mehr länger in liegender Körperhaltung erhalten.

2 Uhr 50 Min. Wird sichtlich lebhafter, doch besteht noch leichter Grad von Somnolenz.

Versuch 26.

Kaninchen, grau, scheckig, weiblich, Gewicht 2,270 kg. Morphium 0,0125 = 2,8375 ccm 1 proc. Lösung. Chloralhydrat 0,05 = 5,67 ccm 2 proc. Lösung. Morphium-Injection 3 Uhr 10 Min., Chloralhydrat-Injection 3 Uhr 20 Min.

Kaninchen bleibt nach dem Abbinden sogleich regungslos liegen, es hat sich Herabsetzung der Sensibilität eingestellt.

3 Uhr 30 Min. Pupillarreflex leicht von Narkose beeinflusst.

3 Uhr 40 Min. Empfindlichkeit fast aufgehoben, Thier unbeweglich.

Von da an dauerte die der Stärke nach etwas abwechselnden narkotischen Erscheinungen bis ungefähr 6 Uhr 15 Min.

Versuch 27.

Kaninchen, dunkelhasenfarbig, männlich, Gewicht 3,020 kg. Morphium 0,0125



= 3,775 ccm 1 proc. Lösung. Chloralhydrat 0,025 = 7,55 ccm 1 proc. Lösung. Morphium-Injection 4 Uhr 2 Min., Chloralhydrat-Injection 4 Uhr 12 Min.

In den Käfig gebracht bleibt Kaninchen regungslos liegen in schwer soporösem Zustand; Haut- wie Pupillarreflex von Narkose beeinflusst.

4 Uhr 20 Min. Tiefer Schlaf, Hautreizbarkeit vollständig erloschen.

4 Uhr 40 Min. Narkose hält unverändert an.

4 Uhr 50 Min. Ruhig liegend verräth das Thier geringe Empfindung.

Von 5 Uhr an wurden die narkotischen Erscheinungen schwächer, dauern aber noch bis 7 Uhr an.

Versuch 28.

Kaninchen, weiss mit grauen Flecken, männlich. Gewicht 1,960 kg. Morphium 0,0125 = 2,45 ccm 1 proc. Lösung, Chloralhydrat 0,01 = 1,96 ccm 1 proc. Lösung. Morphium-Injection 6 Uhr., Chloralhydrat-Injection 6 Uhr 10 Min.

Kaninchen lässt sich sofort auf die Seite legen, Pupillarreflex leicht getrübt, Empfindlichkeit vermindert.

6 Uhr 30 Min. Kaninchen vollkommen ruhig in der gegebenen Seitenlage, ganz schwach empfindlich bei Prüfung der Reflexe mit der Nadel.

6 Uhr 45 Min. Hautempfindung vollständig erloschen.

6 Uhr 55 Min. Verhält sich dauernd ruhig in Seitenlage.

7 Uhr. Sensibilität der Haut steigert sich; immer schwächer werdende Narkose bis 8 Uhr 10 Min.

Versuch 29.

Kaninchen, weiss, weiblich. Gewicht 1,970 kg. Morphium 0,0125 = 2,4625 ccm 1 proc. Lösung, Chloralhydrat 0,009 = 1,773 ccm 1 proc. Lösung. Morphium-Injection 9 Uhr 50 Min. Chloralhydrat-Injection 10 Uhr.

Kaninchen ist nach der Injection nicht sogleich in Seitenlage zu bringen, doch schwer somnolent.

10 Uhr 3 Min. Bleibt nunmehr liegen, richtet sich bald wieder auf; abermals umgelegt verharrt es circa 2 Minuten; die von vornherein unvollständigen narkotischen Erscheinungen dauern bis 12 Uhr 5 Min.

Versuch 30.

Kaninchen, dunkelhasenfarbig, männlich. Gewicht 1,820 kg. Morphium 0,0125 = 2,275 ccm 1 proc. Lösung, Chloralhydrat 0,008 = 1,456 ccm 1 proc. Lösung. Morphium-Injection 9 Uhr 50 Min. Chloralhydrat-Injection 10 Uhr.

Aehnliches Verhalten wie in Versuch 29. Dauer der Halbnarkose bis 12 Uhr 25 Min.

Versuch 31.

Kaninchen, weiss, weiblich. Gewicht 2,320 kg. Morphium 0,0125 = 2,9 ccm 1 proc. Lösung, Chloralhydrat 0,007 = 1,624 ccm 1 proc. Lösung. Morphium-Injection 3 Uhr 20 Min. Chloralhydrat-Injection 3 Uhr 30 Min.

Verhalten wie in Versuch 29 und 30. Erscheinungen nur noch geringfügiger, dauern bis 5 Uhr 25 Min.

Kaninchen erhält pro Kilogramm Körpergewicht die Hälfte der engsten narkotisirenden Morphium-Minimaldosis, nämlich 0,005 als constante Dosis und Chloralhydrat 0,05 in abnehmenden Dosen injicirt, in einem Zeitabstande von je 15 Minuten. Das Intervall betrug 15 Min., weil geringe Morphiumdosen langsamer wirken als höhere.

Versuch 32.

Kaninchen, weiss grau gefleckt, weiblich. Gewicht 1,870 kg. Morphium 0,005 = 0,935 ccm 1 proc. Lösung, Chloralhydrat 0,05 = 4,675 ccm 2 proc. Lösung. Morphium-Injection 2 Uhr 45 Min. Chloralhydrat-Injection 3 Uhr. Athmung 76.



Narkose hat sofort eingesetzt, Kaninchen liegt unbeweglich, nur wenig empfindlich gegen die Nadel.

3 Uhr 10 Min. Erhebt sich von seinem Lager, streckt sich aber sofort wieder auf den Boden hin. Empfindung fast ganz aufgehoben. Cornealreflex leicht vermindert.

3 Uhr 15 Min. Vollständig empfindungs- und regungslos.

3 Uhr 20 Min. Beginnt schwerfällig zu kriechen, schläft wieder ein.

3 Uhr 25 Min. Thier unternimmt kleine Lageveränderungen, bleibt aber sogleich wieder ruhig.

3 Uhr 30 Min. Narkose dauert an. Athmung 58.

3 Uhr 35 Min. Hautempfindlichkeit nimmt zu; es besteht vollkommen ruhige Seitenlage.

3 Uhr 40 Min. Sensibilität der Haut gesteigert. Thier kricht etwas, auf die Seite gelegt behält es seine Lage bei.

3 Uhr 50 Min. Gegen den Reiz der Nadel mehr sensibel.

4 Uhr. Wacht auf, bleibt sofort wieder liegen.

4 Uhr 10 Min. Schlaf hält noch immer an, wenngleich das Thier durch geringste Zufälligkeiten aufgeweckt wird.

4 Uhr 20 Min. Wehrt sich heftig in unnatürliche Lage gebracht zu werden, bleibt aber dennoch in derselben.

4 Uhr 30 Min. Erwacht wiederum, schläft von neuem ein.

4 Uhr 40 Min. Setzt sich auf; dreimal auf die Seite gelegt, erhebt es sich jedesmal wieder.

4 Uhr 50 Min. Steht wieder auf, kriecht etwas, gegen Nadelstich heftig empfindlich.

5 Uhr. Vollkommen ausser Narkose.

Versuch 33.

Kaninchen, weiss mit grauen Ohren, weiblich. Gewicht 1,600 kg. Morphium 0,005 = 0,8 ccm 1 proc. Lösung, Chloralhydrat 0,025 = 2,0 ccm 2 proc. Lösung. Morphium-Injection 4 Uhr 30 Min. Chloralhydrat-Injection 4 Uhr 45 Min. Athmung 68.

Kaninchen lässt sich sofort umlegen, Hautreflexthätigkeit stark, Pupillarreflex schwach herabgesetzt.

4 Uhr 50 Min. Schläft regungslos.

5 Uhr. Vollständig ruhig liegend, kaum mehr empfindlich.

5 Uhr 10 Min. Ganz unbeweglich und empfindungslos.

5 Uhr 27 Min. Wacht auf, lässt sich sogleich in Seitenlage bringen; von da an allmähliche Erholung, die um 6 Uhr vollständig wird.

In den nachfolgenden Versuchen (34, 35 und 36) wurde die gleiche Morphiummenge (0,005) mit 0,012, 0,006 und 0,003 Chloralhydrat gegeben. Die Symptome nahmen allmählich ab. (Siehe Tabelle).

Kaninchen erhält Morphium 0,006 g constant bleibend und Chloralhydrat von 0,015 pro Kilogramm Körpergewicht herabgehend.

Versuch 37.

Kaninchen, weiss, gelb gefleckt, männlich. Gewicht 2,030 kg. Morphium 0,006 = 1,218 ccm 1 proc. Lösung, Chloralhydrat 0,015 = 3,045 ccm 1 proc. Lösung. Morphium-Injection 2 Uhr 25 Min. Chloralhydrat-Injection 2 Uhr 35 Min. Athmung 78.

Kaninchen lässt sich in den Käfig verbracht sogleich nach Willkür legen; Hautreizbarkeit herabgesetzt.

2 Uhr 40 Min. Unbeweglich in Seitenlage wacht Kaninchen infolge Reizung der Nadel auf, bleibt aber wieder liegen.



2 Uhr 45 Min. Pupillarreflex leicht getrübt; Kaninchen sensibel sogar gegen schwache Nadelstiche.

2 Uhr 47 Min. Erwacht, hüpft an den Futternapf heran, schläft darüber sitzend ein. Niedergelegt bleibt es sofort; Empfindung fast erloschen.

2 Uhr 50 Min. Tiefe Narkose.

2 Uhr 55 Min. Hautsensibilität auf ein Minimum herabgesunken.

3 Uhr. Kaninchen vollkommen unbeweglich in tiefer werdendem Schlafe, Reflexthätigkeit der Haut vollends aufgehoben.

3 Uhr 5 Min. Wacht auf, bleibt sofort wieder ruhig sitzen und schläft, weicht jedoch der Nadel aus.

3 Uhr 10 Min. Ganz unbeweglich, Pupillarreflex vorhanden.

3 Uhr 15 Min. Erwacht durch Geräusch, legt sich flach wieder hin, schläft sogleich.

3 Uhr 20 Min. Gegen schwache Nadelstiche empfindungslos.

3 Uhr 25 Min. Bleibt unbeweglich in Seitenlage trotz verschiedenster Störungen.

3 Uhr 30 Min. Wird infolge Nadelstiche aufgeweckt, bleibt sogleich wieder in jeder künstlichen Lage regungslos.

3 Uhr 49 Min. Richtet sich auf, sitzt still, niedergelegt bleibt es circa 3 Minuten; von neuem gelegt, verharrt es circa 5 Minuten in liegender Haltung, Narkose unbeständig.

4 Uhr 5 Min. Unmöglich, das Thier in liegender Stellung weiter zu erhalten, sitzt ruhig, doch Narkose beendet.

4 Uhr 10 Min. Bewegt sich etwas, doch bald wieder sitzen bleibend in Nachwirkung der Narkose.

Versuch 38.

Kaninchen, grau, weiblich. Gewicht 2,700 kg. Morphium 0,006 = 1,62 ccm 1 proc. Lösung, Chloralhydrat 0,007 = 1,89 ccm 1 proc. Lösung. Morphium-Injection 3 Uhr 45 Min. Chloralhydrat-Injection 3 Uhr 55 Min. Athmung 82.

Kaninchen bleibt sofort liegen, erhebt sich nach 2 Minuten wieder, gegen die Nadel sensibel.

4 Uhr. Auf die Seite gelegt bleibt es sofort.

4 Uhr 5 Min. Sensibilität der Haut wie Cornealreflex herabgesetzt; erwacht, lässt sich sogleich wieder legen.

4 Uhr 10 Min. Bewegt sich etwas, sitzt wieder still mit dem Kopf leicht taumelnde Bewegungen ausführend.

4 Uhr 15 Min. Ganz und gar unbeweglich, fast empfindungslos, liegt in leichtem Schlafe.

4 Uhr 20 Min. Infolge Geräusches aufgeweckt streckt sich das Thier sofort wieder auf den Boden hin ganz schwach nur auf Nadelstiche reagirend.

4 Uhr 25 Min. Liegt regungslos. Pupillarreflex herabgesetzt.

4 Uhr 30 Min. Schlägt sich um in Bauchlage, schläft weiter.

4 Uhr 35 Min. Erwacht; niedergelegt bleibt es sogleich wieder liegen circa 3 Minuten lang, wacht abermals auf, lässt sich nochmals liegende Körperstellung beibringen.

4 Uhr 40 Min. Setzt sich auf, sucht am Boden umher, gegen Nadelstiche lebhaft empfindlich.

4 Uhr 45 Min. Noch immer in leichtem Schlafe, hält Kaninchen immer nur wenige Minuten die künstlich gegebene Haltung inne, steht fast jedesmal sofort auf.

5 Uhr. Versuche, das Thier in künstlicher Lage länger zu erhalten, misslingen stets.

5 Uhr 5 Min. Kaninchen scheint sich zu erholen.

5 Uhr 10 Min. Noch leicht somnolent.



Versuch 39.

Kaninchen, grau, männlich, Gewicht 1,330 kg. Morphium 0,006 = 0,798 ccm 1 proc. Lösung, Chloralhydrat 0,0035 = 0,4655 ccm 1 proc. Lösung. Morphium-Injection 4 Uhr 50 Min. Chloralhydrat-Injection 5 Uhr. Athmung 74.

Kaninchen ist sehr aufgeregt, flüchtet sich in eine Ecke, doch scheint Hautempfindlichkeit gemindert.

5 Uhr 5 Min. Sitzt ruhig in die Ecke gekauert, Kopf erhoben; vorsichtig in Seitenlage gebracht steht es sogleich wieder auf.

5 Uhr 7 Min. Lässt sich legen und bleibt. Athmung 44.

5 Uhr 10 Min. Vollkommen ruhig und unbeweglich liegend.

5 Uhr 12 Min. Wacht infolge Geräusches auf, hüpft etwas und sitzt wieder still, gegen Nadelstich ziemlich empfindlich.

5 Uhr 15 Min. Niedergelegt bleibt es circa 3 Minuten, erhebt sich und lässt sich abermals drei Minuten lang in liegender Stellung erhalten.

5 Uhr 20 Min. Lässt sich abermals künstliche Lage geben, ohne dieselbe zu verändern.

5 Uhr 25 Min. Richtet sich halb auf, bleibt in unphysiologischer Körperhaltung, die es selbst angenommen hat, liegen.

5 Uhr 28 Min. Erwacht; auf leisesten Nadelstich erfolgt reflektorische Zuckung.

5 Uhr 30 Min. Wiederholt in künstliche Seitenlage gebracht bleibt es jedesmal nur circa 2—3 Minuten, erhebt sich dann jedesmal von neuem, doch noch schwer somnolent.

5 Uhr 35 Min. Wacht bei vollkommenster Ruhe auf, sehr empfindlich gegen die prüfende Nadel, doch noch leichter Schlaf vorhanden.

5 Uhr 40 Min. Sträubt sich gegen erneutes Umlegen, bleibt nicht mehr auf der Seite liegen.

5 Uhr 55. Min. Beobachtet jeden äusseren Vorgang, sitzt im allgemeinen ruhig.

6 Uhr. Noch nicht völlig erwacht aus Narkose.

6 Uhr 10 Min. Sensorium noch ziemlich eingenommen.

Versuch 40.

Kaninchen, hasenfarbig, weiblich. Gewicht 2,550 kg. Morphium 0,006 = 1,53 ccm 1 proc. Lösung, Chloralhydrat 0,0017 = 0,4335 ccm 1 proc. Lösung. Morphium-Injection 3 Uhr 55 Min. Chloralhydrat-Injection 4 Uhr 5 Min. Athmung 88.

Sogleich nach der Injection schwer apathisch will sich Kaninchen nicht auf die Seite legen lassen, kriecht schwerfällig und sitzt still, Pupillarreflex frei.

4 Uhr 9 Min. Umgelegt bleibt es sogleich, Narkose eingetreten.

4 Uhr 10 Min. Hautempfindlichkeit herabgesetzt, infolge Nadelstiche aufgewacht lässt es sich sogleich wieder niederlegen.

4 Uhr 15 Min. Wacht infolge Geräusches auf, Hautreflexe wesentlich vermindert, schläft sogleich in jeder beliebigen Lage.

4 Uhr 20 Min. Fast ganz empfindungslos, verharrt circa 5 Minuten in Seitenlage liegend.

4 Uhr 25 Min. Beginnt etwas herumzukriechen.

4 Uhr. 30 Min. Niedergelegt bleibt es sofort regungslos, Pupillarreflex frei, Sensibilität der Haut noch vermindert.

4 Uhr 35 Min. Lässt sich nochmals auf die Seite legen, steht sofort wieder auf, auf Nadelstiche nur wenig reagirend.

4 Uhr 40 Min. Lässt sich auf der Stelle wieder künstliche Lage geben, wendet sich aber schnell wieder um, flach am Boden sich hinstreckend schläft es.

4 Uhr 50 Min. Narkose fortbestehend liegt Kaninchen regungslos, erwacht aber nach circa drei Minuten wieder.



5 Uhr. Gegen die Nadel fast unempfindlich, doch besteht nur leichter Schlaf.

5 Uhr 5 Min. Wacht auf, lässt sich sogleich wieder künstlich Seitenlage geben.

5 Uhr 15 Min. Vollständig regungslos, Hautreflexe fast erloschen.

5 Uhr 20 Min. Wiederholt auf die Seite umgelegt bleibt es kaum länger wie 2—3 Minuten in der künstlich erzeugten Lage.

5 Uhr 25 Min. Nochmals niedergelegt, setzt es sich sofort wieder auf, Pupillarreflex vorhanden, Hautempfindung gesteigert, kriecht bisweilen, um bald wieder sitzen zu bleiben.

5 Uhr 30 Min. Unnatürliche Körperstellung lässt sich nicht mehr aufrecht erhalten. Kaninchen beginnt lebhaft herumzukriechen.

5 Uhr 35 Min. Kaninchen gewinnt zusehends an Lebhaftigkeit, sucht am Boden umher, scheint ganz munter.

Versuch 41.

Kaninchen, hasenfarbig. Gewicht 2,190 kg. Morphium 0,003 = 0,657 ccm 1 proc. Lösung, Chloralhydrat 0,015 = 3,285 ccm 1 proc. Lösung. Morphium-Injection 9 Uhr 55 Min. Chloralhydrat-Injection 10 Uhr 5 Min. Athmung 86.

In den Käfig verbracht bleibt Kaninchen sofort liegen, richtet sich aber fast sogleich wieder auf.

10 Uhr 7 Min. Narkose hat eingesetzt, Hautreflexe unbeeinflusst. Kaninchen droht bei jedem Nadelstich zu erwachen. Pupillarreflex vorhanden.

10 Uhr 10 Min. Liegt unbeweglich in künstlich erzeugter Lage, schreckt auf infolge Nadelstiche; wieder umgelegt, schläft es sogleich. Athmung 82.

10 Uhr 15 Min. Vollständig ruhig, erwacht es bei Prüfung des Cornealreflexes, legt sich flach auf den Boden, schläft.

10 Uhr 40 Min. Wacht infolge Geräusches auf.

10 Uhr 45 Min. In Seitenlage gebracht behält es diese sofort bei.

10 Uhr 55 Min. Narkose scheint tiefer zu werden, bei Prüfung mit der Nadel erweist sich das Thier herabgesetzt empfindlich.

11 Uhr 5 Min. Erwacht spontan, lässt sich jedoch sogleich wieder künstliche Lage geben, bleibt aber nur circa 2 Minuten in derselben.

11 Uhr 10 Min. Narkose scheint sich zu verlieren.

11 Uhr 15 Min. Kaninchen richtet sich auf, führt kleinere Bewegungen aus.

11 Uhr 20 Min. Setzt einem Umlegen in Seitenlage energischen Widerstand entgegen, Empfindung lebhaft gesteigert.

11 Uhr 25 Min. Kaninchen erholt sich schnell.

Versuch 42.

Kaninchen, weiss, männlich. Gewicht 1,420 kg. Morphium 0,0015 = 0,213 ccm 1proc. Lösung, Chloralhydrat 0,015 = 2,13 ccm 1 proc. Lösung. Morphium-Injection 10 Uhr 20 Min. Chloralhydrat-Injection 10 Uhr 30 Min. Athmung 64.

Kaninchen lässt sich sogleich im Käfig beliebig legen, ohne dass es die Lage verändert. Cornealreflex leicht herabgesetzt.

10 Uhr 40 Min. Vollkommen ruhig, Narkose hält an.

10 Uhr 45 Min. Wacht infolge Nadelstiche auf, sogleich in künstliche Lagerung gebracht, behält es diese bei.

11 Uhr. Durch Geräusche geweckt lässt es sich sofort wieder künstliche Haltung beibringen.

11 Uhr 10 Min. Vollständig unbeweglich, Reflexthätigkeit der Haut fast aufgehoben.

11 Uhr 15 Min. Schmerzempfindung nimmt zu.

11 Uhr 30 Min. Gegen die prüfende Nadel äusserst empfindlich; Narkose scheint



fast beendet. Versuch, nochmals das Thier auf die Seite zu legen, misslingt; steht sofort auf.

11 Uhr 40 Min. Bewegt sich ziemlich lebhaft.

Versuch 43.

Kaninchen, schwarz, weiblich. Gewicht 2,160 kg. Morphium 0,0007 = 1,512 ccm 1 prom. Lösung, Chloralhydrat 0,015 = 3,24 ccm 1 proc. Lösung. Morphium-Injection 2 Uhr 45 Min. Chloralhydrat-Injection 2 Uhr 55 Min. Athmung 86.

Kaninchen kriecht im Käfig munter umher. Ein Umlegen unmöglich. (Vide Tabelle ganz minimale Erscheinungen.)

Versuch 44.

Kaninchen, weiss mit schwarz, weiblich. Gewicht 1,250 kg. Morphium 0,003 = 0,375 ccm 1 proc. Lösung, Chloralhydrat 0,007 = 0,875 ccm 1 proc. Lösung. Morphium-Injection 2 Uhr 35 Min. Chloralhydrat-Injection 2 Uhr 45 Min. Athmung 62. Ebenfalls sehr geringe Symptome, immerhin etwas stärker als in Versuch 43. (Vide im übrigen Tabelle.)

Bei der ersten von diesen drei Versuchsreihen mit gleichzeitiger Verwendung von Morphium hydrochloricum und Chloralhydrat bin ich von der festgelegten Dosis 0,0125 Morphium und 0,1 Chloralhydrat ausgegangen und habe während der ganzen Versuchsreihe die gleiche Dosis Morphium wieder beibehalten, während mit den Chloralhydrat-Dosen heruntergegangen wurde. Die genannte Dosis Morphium war, wie aus der oben angegebenen Versuchsreihe hervorgeht, die gewählte minimale narkotisirende Gabe, die nach 10 Minuten einen circa einstündigen Schlaf herbeiführte. 0,1 Chloralhydrat wirkte sogleich und zwar eine halbe Stunde lang. Von den Substanzen wurde zuerst Morphium und nach 10 Minuten Chloralhydrat injicirt.

In dem genannten ersten Versuche trat die Wirkung sogleich nach der Chloralhydrat-Injection ein und dauerte 3 Stunden 50 Minuten. Eine einfache Addition der Narkosedauer hätte die Zahl: 1 Stunde 30 Minuten ergeben müssen. Noch mit 0,0125 Morphium und 8 Milligramm Chloralhydrat (eine an sich unwirksame Dosis) wurde eine 2 Stunden währende leichte Narkose hervorgerufen; ebenso zeigen die zwischen diesen zwei Versuchen liegenden Experimente deutlich eine Verstärkung der narkotischen Wirkungen, die weit über einer einfachen Addition der beiderseitigen Narkoseeffecte liegen. In der zweiten Morphium-Chloralhydratreihe bin ich versuchsweise von der engsten halben Morphium-Minimaldosis, nämlich 0,005 pro Kilogramm Körpergewicht und einer Dosis 0,05 Chloralhydrat ausgegangen. Die Morphiumdosis ist während der ganzen Reihe constant geblieben, die Chloralhydratdosis wurde vermindert. 0,005 Morphium hatte für sich allein gegeben in 20 Minuten einen circa 30 Minuten lange dauernden leichten Schlaf hervorgerufen, 0,05 Chloralhydrat eine 25 Minuten währende Narkose, die sofort eintrat. Beide Dosen zusammen ergaben eine Narkose, die 1 Stunde 40 Minuten anhielt; aber auch noch eine Morphiumdosis von 0,005 und eine Chloralhydratdosis von 0,003 (an und für sich unwirksam) riefen noch eine 1 Stunde 15 Minuten dauernde Narkose hervor.

Eine weitere Reihe, bei welcher die Injection von Morphium hydro-



chloricum constant 0,006 betrug, zeigte wiederum deutlich, wie die Dauer der Narkose durch gleichzeitige Anwendung beider Medikamente beträchtlicher vermehrt wurde als im Sinne einer gewöhnlichen Addition zu erwarten stand. Ging man mit beiden Narkoticis unter die eigentlich wirksame Dose herunter, so erzielte man wiederum fast regelmässig tiefere und länger dauernde Narkosen, als im Sinne einer Addition sich hätten ergeben müssen. So z. B. ergab noch eine Morphium-Dosis von 0,003 und Chloralhydratdosis 0,007 eine Narkose von 1 Stunde 20 Minuten Dauer. Wenn wir die minimale narkotische Dosis von Morphium = x und die entsprechende Dosis Chloralhydrat = y setzen, so heisst das, dass $\frac{x}{4}+\frac{y}{4}$ noch eine Wirkung wie x resp. y allein haben. Allerdings waren die Verstärkungen der narkotischen Wirkungen bei diesen Dosirungen nicht mehr so deutlich erkennbar, und nicht so constant wie bei den grossen Dosen, wohl aus den oben angeführten und schon von Hauckold und Lindemann gewürdigten Gründen.

Kaninchen erhält pro Kilogramm Körpergewicht Urethan mit 2 Decigramm beginnend in absteigender Dosis.

Versuch 45.

Kaninchen, hell hasenfarbig, weiblich. Gewicht 1,350 kg. Urethan 0,2 = 2,7 ccm 10proc. Lösung. Injection 8 Uhr 55 Min. Athmung 82.

Vom Versuchsbrett abgenommen bleibt Kaninchen sogleich in comaähnlichem Zustande liegen. Pupillarreflex herabgesetzt.

9 Uhr. Halbnarkose ist augenblicklich eingetreten, es besteht noch Schmerzempfindung.

9 Uhr 10 Min. Heftig empfindlich bei Prüfung mit der Nadel; wird dadurch aufgeweckt, lässt sich sogleich wieder hinlegen, erhebt sich aber bald wieder; dieser halbnarkotische Zustand dauert bis 10 Uhr 20 Min an.

Ueber die Versuche 46, 47 und 48 mit Urethandosen von 0,15, 0,1 und 0,08 vide Tabelle.

Morphium-Urethanversuche.

Es wird Morphium und Urethan injicirt, Morphium-Minimaldosis 0,0125 constant bleibend, Urethan in absteigenden Mengen mit 5 Decigramm beginnend.

Versuch 49.

Kaninchen, weiss mit gelben Flecken. Gewicht 2,150 kg. Morphium 0,0125 = 2,7875 ccm 1 proc. Lösung, Urethan 0,5 = 10,75 ccm 10proc. Lösung. Morphium-Injection 3 Uhr 20 Min. Urethan-Injection 3 Uhr 30 Min.

Kaninchen vollkommen komatös noch vor dem Abbinden, Pupillarreflex ganz erloschen, Herzschlag kaum fühlbar, sistirt. Thier ist tot infolge Lähmung des Athmungscentrums.

Versuch 50.

Kaninchen, hellhasenfarbig, weiblich. Gewicht 1,850 kg. Morphium 0,0125 = 2,3125 ccm 1proc. Lösung, Urethan 0,4 = 7,4 ccm 10proc. Lösung. Morphium-Injection 2 Uhr 40 Min. Urethan-Injection 2 Uhr 50 Min.

Kaninchen bleibt augenblicklich wie tot liegen.

3 Uhr. Cornealreflex herabgesetzt, auf Nadelstich erfolgt reflectorische Zuckung.

3 Uhr 10 Min. Es besteht tiefe Narkose, Empfindung noch etwas vorhanden.

3 Uhr 20 Min. Empfindungs- und reflexlos. Höhepunkt der Narkose.

3 Uhr 35 Min. Noch ganz unbeweglich.

4 Uhr. Athmung sehr kurz und tief.

4 Uhr 20 Min. Es stellt sich Schüttelfrost ein, Thier erzittert über den ganzen Körper hin, gegen Nadelstiche vollkommen reflexlos.

4 Uhr 50 Min. Empfindung der Haut nimmt zu.

5 Uhr. Vollkommen ruhig, Athmung unregelmässig, sehr beschleunigt circa 200 Athemzüge pro Minute.

5 Uhr 15 Min. Kaninchen vollständig regungslos, behält jede künstlich erzeugte Lage.

5 Uhr 30 Min. Athmet heftig; Herzschläge unfühlbar, äusserst frequent.

5 Uhr 50 Min. Vollständig unbeweglich.

6 Uhr. Fiebert am ganzen Körper, Zustand besorgniserregend.

6 Uhr 30 Min. Empfindlichkeit gesteigert, Schüttelfrost hält an, Thier fühlt sich kalt an.

7 Uhr. Vollkommen regungslos.

7 Uhr 10 Min. Richtet sich auf, bleibt flach am Boden ermattet liegen, noch immer tiefe Narkose. Fieber schwindet.

7 Uhr 20 Min. Athmung noch heftig beschleunigt, circa 200 Athemzüge pro Minute.

9 Uhr. Soll angeblich im Käfig gesessen haben noch leicht betäubt.

Kaninchen wird tags darauf vollkommen gesund angetroffen.

Versuch 51.

Kaninchen, weiss, gelb gefleckt, weiblich. Gewicht 1,980 kg. Morphium 0,0125 = 2,475 ccm 1 proc. Lösung, Urethan 0,35 = 6,93 ccm 10 proc. Lösung. Morphium-Injection 10 Uhr 33 Min. Urethan-Injection 10 Uhr 43 Min. Athmung 76.

Kaninchen augenblicklich vollständig gelähmt, bleibt auf dem Experimentirbrett liegen.

10 Uhr 50 Min. Hautempfindung herabgesetzt.

11 Uhr. Cornealreflex getrübt, vollkommen regungs- und empfindungslos.

11 Uhr 15 Min. Athmung unregelmässig, wiederholt aussetzend, ca. 26 Athemzüge pro Minute.

11 Uhr 25 Min. Vollkommen unbeweglich.

11 Uhr 35 Min. Cornealreflex fast erloschen.

12 Uhr. Kaninchen schlägt sich aus Seitenlagerung in normale liegende Haltung um; tiefe Narkose.

12 Uhr 30 Min. Cornea- und Conjunctiven-Reflexe wieder vorhanden, gegen Nadelstich ganz empfindungslos, von Zeit zu Zeit erzittert das Thier, schläft vollkommen.

12 Uhr 40 Min. Ganz unempfindlich.

12 Uhr 50 Min. Pupillarreflex frei.

1 Uhr 5 Min. Etwas sensibel gegen die Nadel.

1 Uhr 20 Min. Empfindung fast vollständig aufgehoben.

1 Uhr 40 Min. Vollkommen ruhig liegend.

2 Uhr. Lässt sich jede beliebige Körperlage geben, bleibt unbeweglich in derselben.

2 Uhr 30 Min. Wird infolge Geräusches aufgeweckt, verfällt sogleich wieder in tiefe Narkose.

2 Uhr 50 Min. Wacht nochmals auf, behält jede künstlich erzeugte Körperlage sofort wieder bei.

3 Uhr 5 Min. bis 4 Uhr. Vollkommen unempfindlich und regungslos, in jeder Lage verharrend.

4 Uhr. Noch tiefe Narkose.

4 Uhr 30 Min. Erwacht durch Geräusch, fällt sofort in tiefen Schlaf zurück.

5 Uhr. Es besteht geringe Schmerzempfindung bei Nadelstich andauernd unbeweglich in Seitenlage liegend.

5 Uhr 10 Min. Wacht auf, schläft sogleich wieder.

5 Uhr 30 Min. Beginnt etwas zu kriechen, niedergelegt bleibt es sogleich.

5 Uhr 40 Min. Schlaf hält an, reagirt lebhaft auf Nadelstich.

5 Uhr 50 Min. Geht an den Futternapf und nimmt Wasser auf, Sensibilität der Haut noch herabgesetzt, Pupillarreflex lebhaft.

5 Uhr 55 Min. Wird infolge Nadelstiches zum Aufstehen gebracht, lässt sich wieder legen, erhebt sich von neuem, trinkt Wasser. Es besteht noch Depression.

6 Uhr 10 Min. Scheint allmählich sich von Narkose zu erholen, noch ziemlich apathisch.

Versuch 52.

Kaninchen, gelb, schwarz gefleckt, weiblich. Gewicht 2,220 kg. Morphium 0,0125 = 2,775 ccm 1 proc. Lösung, Urethan 0,3 = 6,66 ccm 10 proc. Lösung. Morphium-Injection 11 Uhr 7 Min. Urethan-Injection 11 Uhr 17 Min. Athmung 84.

Kaninchen hochgradig eingenommen bleibt sofort regungslos; Empfindlichkeit der Haut leicht herabgesetzt.

11 Uhr 20 Min. Bewegt sich etwas, bleibt sofort wieder unbeweglich. Vollkommen ruhig liegend.

11 Uhr 30 Min. Gegen Nadelstiche nur wenig reagirend.

11 Uhr 40 Min. Empfindung fast ganz aufgehoben.

11 Uhr 45 Min. Cornealreflex fast erloschen.

11 Uhr 50 Min. Behält jede gegebene Körperlage bei. Es ist tiefe Narkose hervorgerufen.

11 Uhr 55 Min. Kaninchen richtet sich auf, bewegt sich etwas.

12 Uhr. Vollkommen reflexlos bei Prüfung mit der Nadel.

12 Uhr 20 Min. Unempfindlichkeit der Haut hält an. Thier ganz unbeweglich.

1 Uhr. Noch immer in tiefsten Schlaf versenkt.

1 Uhr 10 Min. Jede Empfindung aufgehoben.

1 Uhr 30 Min. Wirft sich in natürliche liegende Haltung um, bleibt sogleich wieder ruhig liegen.

1 Uhr 40 Min. Noch immer tiefe Narkose.

1 Uhr 45 Min. Ganz empfindungslos.

2 Uhr. Erwacht, steht auf, schüttelt wiederholt das injicirte Ohr, bleibt wieder in Rückenlage.

2 Uhr 10 Min. Narkose setzt von neuem ein. Empfindung stark herabgesetzt.

2 Uhr 30 Min. Vollkommen regungslos liegend.

2 Uhr 45 Min. Pupillarreflex herabgesetzt.

3 Uhr. Künstlich in verschiedene Lagen gebracht behält es diese nur wenige Minuten bei.

3 Uhr 10 Min. Erholt sich allmählich aus der Narkose, bewegt sich etwas, trinkt Wasser.

3 Uhr 20 Min. Hautreflexthätigkeit noch immer leicht beeinflusst, Sensorium etwas getrübt.

Versuch 53.

Kaninchen, hasenfarbig, weiblich. Gewicht 1,980 kg. Morphium 0,0125 = 2,475 ccm 1 proc. Lösung, Urethan 0,2 = 3,96 ccm 10 proc. Lösung. Morphium-Injection 3 Uhr 15 Min. Urethan-Injection 3 Uhr 25 Min.

Unmittelbar nach der Injection vollkommen apathisch. Auch hier trat eine Vollnarkose mit vollständiger Aufhebung der Schmerzempfindung, Bewegungslosigkeit etc. ein. Dauer der narkotischen Erscheinungen 3 Stunden 5 Min.



Versuch 54.

Kaninchen, dunkelhasenfarbig, männlich, Gewicht 2,400 kg. Morphium 0,0125 = 3,0 ccm 1proc. Lösung. Urethan 0,1 = 2,4 ccm 10proc. Lösung. Morphium-Injection 9 Uhr 35 Min., Urethan-Injection 9 Uhr 45 Min., Athmung 76.

Auch hier trat vorübergehend Vollnarkose ein, vide im übrigen Tabelle.

Versuch 55.

Kaninchen, hasenfarbig, weiblich, Gewicht 2,730 kg. Morphium 0,006 = 1,638 1proc. Lösung, Urethan 0,05 = 6,825 ccm 2proc. Lösung. Morphium-Injeotion 2 Uhr 15 Min., Urethan-Injeotion 2 Uhr 25 Min., Athmung 112.

Kaninchen verfällt sofort nach der Urethan-Injection in einen comaartigen Zustand, liegt regungslos, Cornealreflex herabgesetzt, Hautsensibilität vermindert.

2 Uhr 30 Min. Bekundet nur ganz wenig Schmerzempfindung.

2 Uhr 39 Min. Schreckt plötzlich bei Prüfung der Conjunctivenreflexe empor, schläft wieder ein.

2 Uhr 45 Min. Wendet sich spontan in natürliche Lage um, lässt sich sofort wieder Seitenlage geben.

2 Uhr 53 Min. Wacht auf, gegen die Nadel ganz unempfindlich.

3 Uhr. Tiefe Narkose.

3 Uhr 5 Min. Bei Prüfung der Hautreflexe keine Reflexzuckung auszulösen.

3 Uhr 20 Min. Ganz unbeweglich und empfindungslos.

3 Uhr 40 Min. Hautempfindung nimmt bedeutend zu, Thier wird in Folge Nadelstiche aufgeweckt.

3 Uhr 45 Min. Erwacht in Folge Geräusches, bleibt augenblicklich wieder ruhig.

4 Uhr. Vollkommen unempfindlich.

4 Uhr 10 Min. Narkose vertieft sich.

4 Uhr 20 Min. K. liegt vollständig unbeweglich ohne jede Schmerzempfindung, Cornealreflex lebhaft.

4 Uhr 40 Min. Mehr sensibel gegen die Nadel.

4 Uhr 55 Min. Wacht durch Reiz der Nadel auf, doch setzt Narkose sogleich wieder ein; Kaninchen lässt sich jede Lage geben.

5 Uhr 10 Min. Wird wiederholt aufgeweckt, schläft aber sogleich wieder ein.

5 Uhr 25 Min. Narkose dauert an, Empfindlichkeit in Zunahme begriffen.

5 Uhr 35 Min. Liegt noch unbeweglich, Hautreflexe lebhafter.

5 Uhr 45 Min. Lässt sich in künstliche Lage bringen, wendet sich aber bald in normale Lage wieder um, gegen Nadelstich bedeutend sensibler.

5 Uhr 50 Min. 2 Versuche, das Thier einige Minuten lang in künstlich erzeugter Körperlage zu erhalten, misslingen. Gegen die Nadel ungemein sensibel, Sensorium noch leicht getrübt.

Bei den nachfolgenden Versuchen (56, 57, 58, 59 und 60) blieb die Morphiumdosis immer dieselbe (0,006), Urethan wurde in absteigenden Quantitäten (0,025—0,0015) gegeben. Die Schmerzempfindung wurde nie mehr ganz aufgehoben. Ueber die Dauer der narkotischen Erscheinungen orientirt die Tabelle.

Auch über die Versuche 61, 62 und 63 giebt die Tabelle genügende Auskunft. Es handelte sich auch in diesen Versuchen um relativ geringgradige Narkosen bei Dosen von 0,003, 0,0015 und 0,003 Morphium und 0,05, 0,05 und 0,025 Urethan.

Aus der Versuchsreihe mit Urethan allein geht hervor, dass wir die Dosis von 0,1 pro Kilogramm Körpergewicht als minimale narkotische



Versuch No.	Morph.-Dosis	Zeit der Injection	Narkose Eintritt	Narkose Höhe	Narkose Ende	Gesammtdauer	Bemerkungen.
1	0,05	3 U. 30 M.	3 U. 45 M.	4 U. 50 M	5 U. 55 M.	2 St. 5 M.	Kränklicher Tod folgenden Tag.
2	0,03	10 „ 07 „	10 „ 40 „	11 „ — „	12 „ 30 „	1 „ 50 „	
3	0,02	9 „ 50 „	10 „ — „	10 „ 45 „	11 „ 25 „	1 „ 25 „	
4	0,015	10 „ 30 „	10 „ 35 „	10 „ 40 „	11 „ 45 „	1 „ 10 „	
5	0,0125	2 „ 43 „	2 „ 52 „	3 „ 10 „	4 „ — „	1 „ 8 „	Gewählte Grenze.
6	0,01	10 „ 25 „	10 „ 40 „	11 „ 05 „	11 „ 45 „	1 „ 5 „	
7	0,01	10 „ — „	10 „ 20 „	10 „ 45 „	11 „ 55 „	1 „ 30 „	Engste Grenze.
8	0,009	10 „ 10 „	10 „ 30 „	10 „ 45 „	11 „ 45 „	1 „ 15 „	Leichter Schlaf zu erzeugen.
9	0,008	3 „ 20 „	3 „ 40 „	4 „ 10 „	4 „ 50 „	1 „ 10 „	
10	0,007	3 „ 15 „	3 „ 45 „	3 „ 55 „	4 „ 20 „	35 „	
11	0,006	10 „ 10 „	10 „ 40 „	10 „ 45 „	11 „ — „	30 „	
12	0,005	10 „ 30 „	10 „ 50 „	11 „ 05 „	11 „ 30 „	40 „	
13	0,004	10 „ 05 „	10 „ 40 „	10 „ 45 „	11 „ 15 „	35 „	
14	0,003	10 „ 20 „	10 „ 45 „	11 „ 15 „	11 „ 30 „	45 „	
15	0,002	10 „ 10 „	10 „ 25 „	10 „ 30 „	11 „ 10 „	45 „	
16	0,001	10 „ 30 „	10 „ 45 „				Müdigkeit.
		Chloralh.					
17	0,1	3 U. 45 M.	3 „ 45 „	3 „ 45 „	4 „ 20 „	35 „	
18	0,07	4 „ 30 „	4 „ 30 „	4 „ 30 „	4 „ 55 „	25 „	
19	0,05	3 „ 05 „	3 „ 05 „	3 „ 05 „	3 „ 30 „	25 „	
20	0,04	10 „ 45 „	10 „ 45 „	10 „ 55 „	11 „ 15 „	30 „	
21	0,03	2 „ 15 „	2 „ 15 „	2 „ 30 „	3 „ — „	45 „	Grenzdosis.
22	0,02	2 „ 40 „	2 „ 40 „	2 „ 40 „	3 „ 10 „	30 „	
23	0,015	4 „ — „	4 „ 05 „	4 „ 25 „	4 „ 35 „	30 „	
24	0,01	2 „ 23 „	2 „ 25 „	2 „ 38 „	2 „ 45 „	20 „	
		Urethan					
45	0,2	8 U. 55 M.	8 „ 55 „	9 „ — „	9 „ 55 „	1 „ — „	
46	0,15	10 „ 05 „	10 „ 05 „	10 „ 05 „	11 „ — „	55 „	
47	0,1	2 „ 30 „	2 „ 30 „	2 „ 45 „	3 „ 55 „	1 „ 25 „	Grenzdosis.
48	0,08	3 „ 47 „	3 „ 47 „	4 „ — „	4 „ 30 „	43 „	

Versuch No.	Morphium-dosis	Chloral-dosis	Morphium-Injection	Chloral-Injection	Narkose Eintritt	Narkose Höhe	Narkose Ende	Gesammt-dauer
25	0,0125	0,1	10 U. 30 M.	10 U. 40 M.	10 U. 40 M.	10 U. 40 M.	2 U. 30 M.	3 St. 50 M.
26	0,0125	0.05	3 „ 10 „	3 „ 20 „	3 „ 30 „	3 „ 40 „	6 „ 15 „	2 „ 45 „
27	0,0125	0,025	4 „ 02 „	4 „ 12 „	4 „ 12 „	4 „ 12 „	7 „ — „	2 „ 45 „
28	0.0125	0.01	6 „ — „	6 „ 10 „	6 „ 10 „	6 „ 30 „	8 „ 10 „	2 „ — „
29	0.0125	0,009	9 „ 50 „	10 „ — „	10 „ — „	10 „ 30 „	12 „ 05 „	2 „ 15 „
30	0,0125	0,008	9 „ 50 „	10 „ — „	10 „ 10 „	10 „ 55 „	12 „ 25 „	2 „ 15 „
31	0,0125	0,007	3 „ 20 „	3 „ 30 „	3 „ 40 „	4 „ 05 „	5 „ 25 „	1 „ 45 „
32	0,005	0.05	2 „ 45 „	3 „ — „	3 „ — „	3 „ 15 „	5 „ — „	2 „ — „
33	0,005	0,025	4 „ 30 „	4 „ 45 „	4 „ 45 „	5 „ 10 „	6 „ — „	1 „ 15 „
34	0,005	0,012	5 „ 10 „	5 „ 25 „	5 „ 25 „	5 „ 50 „	6 „ 10 „	45 „
35	0,005	0,006	9 „ 45 „	10 „ — „	10 „ — „	10 „ 20 „	11 „ 35 „	1 „ 35 „
36	0,005	0,003	10 „ 45 „	11 „ — „	11 „ — „	11 „ 15 „	12 „ 15 „	1 „ 15 „
37	0.006	0,015	2 „ 25 „	2 „ 35 „	2 „ 35 „	2 „ 50 „	4 „ 05 „	1 „ 30 „
38	0,006	0,007	3 „ 45 „	3 „ 55 „	3 „ 55 „	4 „ 15 „	5 „ 05 „	1 „ 10 „
39	0,006	0,0035	4 „ 50 „	5 „ — „	5 „ 05 „	5 „ 20 „	6 „ — „	1 „ — „
40	0,006	0.0017	3 „ 55 „	4 „ 05 „	4 „ 09 „	4 „ 20 „	5 „ 30 „	1 „ 21 „
41	0,003	0,015	9 „ 55 „	10 „ 05 „	10 „ 07 „	10 „ 35 „	11 „ 25 „	1 „ 17 „
42	0,0015	0,015	10 „ 20 „	10 „ 30 „	10 „ 30 „	11 „ 05 „	11 „ 30 „	1 „ — „
43	0,0007	0,015	2 „ 45 „	2 „ 55 „	3 „ 05 „	3 „ 15 „	3 „ 45 „	40 „
44	0,003	0,007	2 „ 35 „	2 „ 45 „	2 „ 45 „	3 „ — „	4 „ 05 „	1 „ 20 „

Versuch No.	Morphium-dosis	Urethan-dosis	Morphium-injection	Urethan-injection	Narkose			Gesammt-dauer
					Eintritt	Höhe	Ende	
49	0,0125	0,5	3 U. 20 M.	3 U. 30 M.	stirbt			
50	0,0125	0,4	2 „ 40 „	2 „ 50 „	2 „ 50 „	3 „ 20 „	9 „ — „	6 St. — M.
51	0,0125	0,35	10 „ 33 „	10 „ 43 „	10 „ 43 „	11 „ — „	6 „ — „	7 „ 17 „
52	0,0125	0,3	10 „ 7 „	11 „ 17 „	11 „ 17 „	11 „ 40 „	3 „ 20 „	4 „ — „
53	0,0125	0,2	3 „ 15 „	3 „ 25 „	3 „ 25 „	4 „ 05 „	6 „ 30 „	3 „ 5 „
54	0,0125	0,1	9 „ 35 „	9 „ 45 „	9 „ 50 „	10 „ 20 „	12 „ 45 „	2 „ 55 „
55	0,006	0,05	2 „ 15 „	2 „ 25 „	2 „ 25 „	2 „ 40 „	5 „ 50 „	3 „ 25 „
56	0,006	0,025	9 „ 30 „	9 „ 40 „	9 „ 40 „	10 „ 20 „	1 „ — „	3 „ 20 „
57	0,006	0,012	9 „ 55 „	10 „ 05 „	10 „ 05 „	10 „ 25 „	1 „ — „	2 „ 55 „
58	0,006	0,006	10 „ 50 „	11 „ — „	11 „ 05 „	11 „ 25 „	1 „ 20 „	2 „ 15 „
59	0,006	0,003	9 „ 35 „	9 „ 45 „	9 „ 50 „	10 „ 20 „	11 „ 50 „	2 „ — „
60	0,006	0,0015	4 „ — „	4 „ 10 „	4 „ 15 „	4 „ 25 „	5 „ — „	1 „ 45 „
61	0,003	0,05	10 „ — „	10 „ 10 „	10 „ 15 „	10 „ 30 „	12 „ 05 „	1 „ 50 „
62	0,0015	0,05	1 „ 45 „	1 „ 55 „	2 „ 05 „	2 „ 05 „	3 „ 10 „	1 „ 5 „
63	0,003	0,025	4 „ 50 „	5 „ — „	5 „ — „	5 „ 20 „	6 „ 40 „	1 „ 40 „

Grenzdosis bei intravenöser Injection anzusehen haben. Die Narkose setzte sofort ein und dauerte 1 Stunde und 15 Minuten.

Was die Versuchsreihen von Morphium und Urethan gleichzeitig verwendet betrifft, so gingen wir in der ersten dieser Reihen wiederum aus von der minimalen narkotisirenden Morphiumdosis von 0,0125, die während der ganzen Reihe constant blieb. Doch wählten wir, durch frühere Versuche zuerst irregeführt, zu hohe Urethanmengen. Wir besprechen daher nur die zwei letzten Versuche dieser Reihe genauer. Injicirte man zu der schon genannten Morphiummenge 0,0125, die eine einstündige Narkose erwirkte, nach 10 Minuten eine Urethanmenge von 0,2, die eine ebenfalls ungefähr einstündige Narkose erzeugte, so ergab sich eine Narkose von ca. 3 Stunden. Gab man 0,1 Urethan zur constanten Morphiumdosis, dauerte die Narkose ungefähr gleich lang. In einer zweiten Reihe bin ich von der constant bleibenden Morphiumdosis 0,006 ausgegangen und applicirte Urethan in absteigenden Quantitäten mit einer Dosis von 0,05 (an und für sich unwirksam) beginnend. Die genannte Morphiummenge hatte für sich allein eine ca. 20 Minuten dauernde schwache Narkose hervorgerufen. Injicirte man dazu die an und für sich unwirksame Urethanmenge von 0,05, so resultirte daraus eine Narkose von 3 Stunden 25 Minuten; aber auch mit einer Dosis von 0,0015 Urethan war noch eine leichte Narkose von einer Stunde und 45 Minuten aufgetreten. Ich habe im Anschluss an diese Versuche noch zwei weitere gemacht, bei denen die Urethanmenge 0,05 als constant beibehalten wurde. Bei dieser geringen Urethandosis (allein gegeben, fast unwirksam) konnte ich sogar noch mit 0,0015 Morphium eine fast einstündige leichte Narkosenerscheinung erzielen; ebenso ergaben 0,003 Morphium $\left(\frac{x}{4}\right)$ und 0,025 Urethan $\left(\frac{y}{4}\right)$ eine Narkose von einer Stunde und 40 Minuten.

Durch diese Versuche wurde die Vermuthung, dass die Verstärkung der narkotischen Wirkung eines Medicamentes durch ein zweites Narcoticum bei intravenöser Injection beider Substanzen nicht zu er-

26*



reichen sei, widerlegt. Die Narcotica verschiedener Arzneigruppen verhalten sich bei dieser Applicationsform nicht anders, als bei der Einverleibung per os oder unter die Haut. Wenn man berücksichtigt, dass die verschiedenen Narcotica, wenn sie in die Venen eingespritzt werden, eine verschieden lange Zeit brauchen, bis sie das Centralnervensystem zu lähmen beginnen, und wenn man darauf gestützt die Injectionen so vornimmt, dass die Höhepunkte der narkotischen Wirkungen zweier Medicamente einigermaassen zusammenfallen, endlich wenn man mehr die Dauer der Narkose, als die minimalen narkotisirenden Mengen untersucht, dann kann man eine gegenseitige Verstärkung der Narkoseeffecte zweier Medicamente, die weit über der einfachen Addition steht, auch bei intravenöser Injection mit voller Sicherheit constatiren. Bei gar zu kleinen Mengen verwischt sich diese Eigenthümlichkeit namentlich in Folge der relativ kurzen Dauer der Narkose bei intravenöser Injection, und das war wohl auch der Hauptgrund, weshalb Hauckold und Lindemann die sonst von ihnen beobachteten auffallenden Verstärkungen der Narkosewirkung bei intravenöser Injection vermisst haben.

Literatur.

1. Abbe, Lachgas-Aethernarkose. Ref. in Fortschr. d. Chir. 1898.
2. Bernard, Bullet. génér. de thérap. 1869. Ref. in Kappeler, s. d.
3. Bernard, Cl., Leçon sur les Anestésiques et sur l'Asphyxie. 1875. p. 226.
4. Bloch, Bericht auf der 12. Versammlung der otologischen Gesellschaft. Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 28.
5. Blos, Scopol.-Morphium-Narkose. Beiträge zur klin. Chir. Bd. XXXV. H. 3.
6. Dastre, Anesthésie chirurgicale. Cit. in Dumont, s. d.
7. Demarguay, Gaz. des hôp. 1872. Ref. in Kappeler, s. d.
8. Ettinger, Some practical point out the administration of chloroform. New York. med. record. 1897. Ref. in Centralbl. f. Chir. 1898. No. 1.
9. Dumont, Handbuch der allgemeinen und localen Anästhesie. 1903.
10. Eulenburg, Centralbl. der med. Wissenschaften. Ref. in Kappeler, s. d.
11. Flatau, Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 28.
12. Fränkel, Ueber combinirte Morphin-Atropin-Chloral-Chloroform-Narkose. Zeitschrift f. prakt. Aerzte. Ref. in Centralbl. f. Chir. 1896. No. 26.
13. Gibson, Atropin vor der Aethernarkose. Ref. in Fortschr. der Chir. 1898.
14. Grevsen, Nochmals die Morphium-Scopolamin-Narkose. Münch. med. Wochenschrift. 1903. No. 32.
15. Grossjeau, Cit. in Kappeler, s. d.
16. Hartog, Die Aethernarkose in Verbindung mit Scopol.-Morph.-Inject. Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 46.
17. Heinatz, Ueber Scopolaminnarkose. Russ. chir. Archiv. 1902. H. 6. Ref. in Centralbl. f. Chir. 1903. No. 11.
18. Hofmann, Aethertropfnarkose. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 65.
19. Honigmann, Ueber Mischnarkosen. Archiv f. klin. Chir. H. 58.
20. Husemann, Antagonistische und antidotarische Studien. Archiv f. exp. Path. und Ther. 1877. Bd. 6. H. 5, 6.
21. Kappeler, Ueber die Methoden der Chloroformirung. Archiv f. klin. Chir. Bd. 40.



22. Kochmann, Ueber die therap. Indicationen des Scopol. hydrobrom. Ther. der Gegenwart. 1903. Mai.
23. König, Morphium-Chloroform-Narkose. Ref. in Centralbl. f. Chir. 1877. No. 39.
24. Korff, Morphium-Scopolamin-Narkose. Münch. med. Wochenschr. 1901. No. 27.
25. Derselbe, Dasselbe. Ebendas. 1902. No. 27.
26. Derselbe, Dasselbe. Ebendas. 1903. No. 46.
27. Derselbe, Die Narkose des Herrn Dr. Schneiderlein. Ebendas. 1904.
28. Körte, Morphium-Aethernarkose. Berliner med. Ges. 31. Jan. 1894. Ref. in Münch. med. Wochenschr. 1894.
29. Krömer, Die Technik der Aethernarkose an der Frauenklinik zu Giessen. Centralbl. f. Gynäkologie. 1903. No. 1.
30. Langlois u. Maurange, Ueber eine neue Art der Narkose mit Chloroform in Verbindung mit Spartein und Morphium. Münch. med. Wochenschr. 1894.
31. Marmetschke, Ueber die Scopolamin-Morphium-Narkose. Inaug.-Dissert. Leipzig 1904.
32. v. Mikulicz, Die verschiedenen Methoden der Schmerzbetäubung. Beilage zum Centralbl. f. Chir. 1901. No. 29.
33. Mollow, Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Moskau. 1876. Ref. bei Kappeler.
34. Nussbaum, Prolongation de l'anesthésie chloroformique pendant plusieurs heures. Intelligenzbl. f. payr. Aerzte, Cit. nach Cl. Bernard.
35. Overton, Studien über Narkose. Jena 1901.
36. Reinhardt, Beitrag zur Aethernarkose. Centralbl. f. Chir. 1901.
37. Reynier, Sur un nouveau procédé d'anesthésie. Bull. et mém. de la soc. de chir. de Paris. Ref. in Centralblatt f. Chir. 1898. No. 51.
38. Riedel, Morphium-Aethernarkose. Berliner klin. Wochenschr. 1896. No. 39.
39. Rosenfeld, Ther. Erfahrungen mit Scopolamin. hydrobrom. Ther. der Gegenwart. 1902. Juli.
40. Rushmore, How to prevent the dangers and disagreable effects of ether and Discussion. Annals of Surgery 1898. New York. Ref. in Fortschr. d. Chir. 1898.
41. Schicklberger, Beiträge zur Scopolamin-Morphium-Narkose. Wiener klin. Wochenschr. 1903.
42. Schmiedeberg, Ueber die pharmakologischen Wirkungen und die therapeutische Anwendung einiger Carbaminsäure-Ester. Archiv f. exp. Path. und Pharmokol. 1886. Bd. XX. S. 203.
43. Schneiderlein, Die Scopolamin-Morphium-Narkose. Münch. med. Wochenschrift. 1903.
44. Derselbe, Eine neue Narkose. Bad. ärztl. Mittheilung. Ref. bei Korff, s. d.
45. v. Steinbüchl, Schmerzverminderung und Narkose in der Geburtshülfe mit specieller Berücksichtigung der combinirten Scopolamin-Morphium-Narkose. Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 9.
46. Stolz, Zur Scopolamin-Morphium-Narkose. Wiener klin. Wochenschr. 1903. No. 41.
47. Thiersch, Ref. in Centralbl. f. Chir. 1877. No. 39.
48. Tillmanns, Allgemeine Chirurgie.
49. Töpel, Mischnarkosen. Inaug.-Dissert. Leipzig 1904.
50. Uterhardt, Berliner klin. Wochenschr. 1868. No. 32. Ref. bei Kappeler Anästhetica.
51. Volkmann, Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 51.
52. Wild, Ueber die Scopolamin-Morphium-Narkose. Berliner klin. Wochenschr. 1903.
53. Witzel, Wie sollen wir narkotisiren? Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 48.
54. Bernhard Zehl, Zeitschr. f. allgem. Physiologie. 1908. Bd. 8.



XXIII.

Aus dem biologischen Laboratorium des städtischen Krankenhauses am Urban.

Die Bedeutung und die Messung der Magensaftacidität.

Von

Leonor Michaelis und **Heinrich Davidsohn.**

(Mit 1 Abbildung im Text.)

I. Definition und Messung der Acidität des Magensaftes.

Der Magensaft unterscheidet sich von allen übrigen Körperflüssigkeiten durch seine stark saure Reaction. Die functionelle Bedeutung dieser Reaction liegt darin, dass sie dem Pepsin die Möglichkeit der proteolytischen Wirksamkeit verleiht. In die allgemeinen und nicht sehr klaren Vorstellungen, die ehemals über die Acidität einer Lösung bestanden, ist neuerdings dadurch Uebersicht gebracht worden, dass man ein rationelles Maass und eine zuverlässige Messmethode für sie fand. Früher war die Acidität gleichbedeutend mit der Titrationsacidität, und man bestimmt noch heute die Acidität eines Magensaftes, indem man feststellt, wieviel Cubikcentimeter einer titrirten Lauge nöthig sind, um eine gegebene Menge des Magensaftes gegenüber einem willkürlich gewählten Indicator zu neutralisiren. Dieses Verfahren leidet aber an einer unüberwindlichen Schwierigkeit: je nach der Wahl des Indicators, Methylorange, Lakmus oder Phenolphtalëin erhält man für einen Magensaft ganz verschiedene Werthe der Acidität. Die Ursache dieses Verhaltens ist in klinischen Kreisen durchaus nicht genügend bekannt. Man drückt sich im Allgemeinen dahin aus, dass Methylorange nur die freie Salzsäure anzeige, während Phenolphtalëin die gebundene Salzsäure und die schwachen Säuren bestimme. Ein berechtigter Kern steckt in diesen Anschauungen, wenn sie sich auch, wie wir bald sehen werden, keineswegs ganz mit der Wirklichkeit decken.

Das einzig richtige Maass für die Acidität einer Flüssigkeit ist die Concentration der Wasserstoffionen. Die verschiedenen Indicatoren zeigen in einer und derselben Flüssigkeit scheinbar eine verschiedene Acidität an und zwar deshalb, weil jeder Indicator seinen Umschlagspunkt bei einer für ihn charakteristischen Wasserstoffionenconcentration hat, die keineswegs immer der wirklichen Neutralität entspricht. Von den genannten drei Indicatoren hat vielmehr nur das Lakmus seinen



Farbenübergang im Bereich der wahren Neutralität, d. h. bei derjenigen Reaction der Flüssigkeit, bei der die Concentration der Wasserstoffionen gleich der der Hydroxylionen ist, nämlich gleich $^1/_{13}$ Milliontel normal, und bei der gleichzeitig die Summe der Wasserstoffionen und Hydroxylionen ein Minimum darstellt. Der Uebergang des Methylorange liegt dagegen bei einer viel saureren, der des Phenolphtaleïn bei einer erheblich alkalischeren Reaction. Wenn man überhaupt klinisch vergleichbare Werthe durch die Titration erhalten hat, so ist das lediglich darauf zurückzuführen, dass man sich stets an einen, fast nur conventionell festgelegten Indicator hielt.

Hat man die Aufgabe, eine reine Salzsäurelösung zu titriren, so kommt es nicht so sehr auf die Wahl des Indicators an; in diesem Falle können wir aus dem Titrationswerth der Acidität die wahre Acidität d. h. die Wasserstoffionenconcentration durch eine leichte, hier nicht näher zu erörternde Rechnung erschliessen. Dieser einfache Fall liegt aber im Magensaft niemals vor, denn erstens enthält dieser ausser der Salzsäure noch schwache Säuren, wie Essigsäure und Milchsäure, und zweitens enthält er in Form der Eiweisskörper Substanzen, welche sich der Salzsäure gegenüber wie eine Base verhalten. In solchem Fall kann man aus einer Titration auf die Wasserstoffionenconcentration der Lösung überhaupt keinen Schluss ziehen, schon allein deshalb nicht, weil durch die Titration selbst die Wasserstoffionenconcentration dauernd verschoben wird.

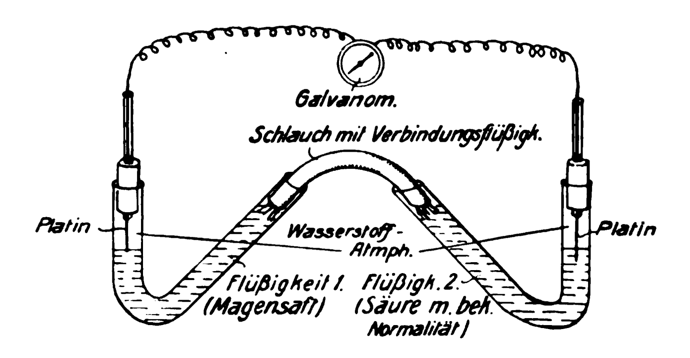
Einige Beispiele mögen die Unzulänglichkeit der Titration erörtern. Titrirt man 10 ccm $^1/_{10}$ norm. Salzsäure mit Phenolphtaleïn, so verbraucht man 10 ccm $^1/_{10}$ norm. Natronlauge. Titrirt man 10 ccm $^1/_{10}$ norm. Essigsäure, so verbraucht man ebensoviel Lauge. Und doch wird niemand zweifeln, dass die Salzsäure eine ganz bedeutend stärker saure Flüssigkeit darstellt als die Essigsäure. Titrirt man aber mit Methylorange, so verbraucht man bei der Salzsäure wiederum 10 ccm Lauge, die Essigsäure dagegen zeigt überhaupt keine saure Reaction. Ohne die Beispiele zu vermehren, erkennt man schon hieran, dass die Titrationsacidität und die wahre Acidität zwei ganz verschiedene Dinge sind. Die Titrationsacidität ist ein ganz künstlicher Begriff, der auf der Manipulation des Titrirens und der dadurch hervorgerufenen künstlichen Veränderung der Lösung beruht. Die Titrationsacidität kann unter besonders einfachen Bedingungen zu chemisch analytischen Zwecken verwendet werden, besagt aber sehr oft garnichts über die wahre Acidität, d. h. über die Wasserstoffionenconcentration in der ursprünglichen Lösung. Die wirkliche Acidität z. B. einer äquivalenten Salzsäure und Essigsäurelösung ist trotz gleicher Titrationsacidität gegen Phenolphtaleïn enorm verschieden, weil eine $^1/_{10}$ norm. Salzsäure zu 91 pCt. in Ionen zerfallen ist, während eine $^1/_{10}$ norm. Essigsäure nur zu 1,4 pCt. dissociirt ist.

Eine Methode, welche die wahre Acidität oder die Wasserstoffionenconcentration misst, darf nicht mit dem Fehler behaftet sein, dass sie die Flüssigkeiten verändert; es darf also überhaupt keine chemische, sondern muss eine physikalische Methode sein. Diejenige Methode, welche diese Bedingungen in idealer Weise erfüllt, ist die Methode der



Wasserstoffconcentrationsketten. Sie beruht darauf, dass zwei in einer Wasserstoffatmosphäre befindliche Platinelektroden gegeneinander eine elektrische Potentialdifferenz zeigen, wenn sie in Lösungen von verschiedener Wasserstoffionenconcentration eintauchen.

Beigegebenes Schema erläutert dieses Verfahren. Die beiden Platinstäbe, welche mit Wasserstoffgas gesättigt sind, haben an sich keine elektrische Potentialdifferenz gegeneinander, wenn sie beide in die gleiche Lösung von irgend welcher Beschaffenheit gebracht werden. Haben aber die Flüssigkeit 1 und die Flüssigkeit 2 eine verschiedene Concentration an Wasserstoffionen, so entsteht eine Potentialdifferenz, die sich in dem Auftreten eines elektrischen Stromes bemerkbar macht, wenn man die beiden Platinstäbe metallisch miteinander über ein Galvanometer verbindet. Die Potentialdifferenz hängt in ihrer Grösse einzig und allein



von dem Verhältniss der Wasserstoffionenconcentration in der Flüssigkeit 1 und 2 ab. Was diese Flüssigkeiten sonst noch enthalten ist ganz ohne Belang für die Grösse der Potentialdifferenz. Die theoretische Begründung dieser Methode ist von Nernst gegeben worden. Es besteht nämlich folgende Beziehung zwischen der Grösse der Potentialdifferenz E und der Concentration der Wasserstoffionen auf der einen Seite, C_1 und der auf der anderen C_2, wenn die Bestimmung bei Zimmertemperatur von 18° gemacht wird:

$E = 0{,}0576 \, (\log c_1 - \log c_2)$ wo E in Volt gemessen wird, oder

$$\log c_1 = \frac{E}{0{,}0576} + \log c_2.$$

Wenn also die Wasserstoff-Ionenconcentration der Vergleichslösung bekannt ist, und wenn die elektromotorische Kraft E gemessen wird, so kann man die Wasserstoff-Ionenconcentration der gesuchten Flüssigkeit, in diesem Falle des Magensaftes, nach dieser Formel leicht berechnen. Wie man eine solche Potentialdifferenz misst, darauf einzugehen ist hier nicht der Ort. Man findet das Methodische z. B. bei Hamburger[1]) vorzüglich auseinandergesetzt. Einige von uns angewendete technische Modificationen sind bei Michaelis und Rona[2]) und

1) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. II. Bd.

2) Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 18. S. 317.

bei Davidsohn[1]) beschrieben. Sehr empfehlenswerthe technische Verbesserungen stammen von L. P. S. Sörensen[2]). Eine Zusammenfassung der gesammten Technik der Concentrationsketten wird der eine von uns demnächst im Nachtrag von Abderhalden's Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden veröffentlichen. Diese Methode wurde in der Physiologie zuerst von Höber[3]) mit grossem Erfolge für Alkalitätsmessungen in Blut und Harn angewendet. Für die Untersuchung des Magensaftes ist sie unseres Wissens noch nicht gebraucht worden.

Wenn auch die Methode der Messung der elektromotorischen Kraft hier nicht beschrieben werden soll, müssen wir doch auf die Anordnung der Gaskette selbst etwas näher eingehen.

Das eine Elektrodenrohr wird mit dem Magensaft, das andere mit einer Salzsäurelösung von bekannter Normalität gefüllt. Es bleiben nunmehr zwei methodische Fragen zu erörtern, erstens: welches ist die geeignetste Beschaffenheit dieser Vergleichssäurelösung, zweitens: durch welche Flüssigkeit soll der Magensaft und die Salzsäurelösung miteinander verbunden werden? Hierbei ist zu berücksichtigen, dass an der Berührungsstelle der verschiedenen Flüssigkeiten elektrische Potentialdifferenzen entstehen, welche die elektromotorische Kraft der Gaskette verändern. Am bequemsten werden die Flüssigkeiten so gewählt, dass diese Diffusionspotentiale einen zu vernachlässigenden Werth annehmen. Dieses Ziel kann auf folgende Weise erreicht werden: Als Vergleichssäurelösung nehme man eine Lösung, welche in Bezug auf HCl 0,01 n und gleichzeitig in Bezug auf KCl 0,1 n ist. Der Zusatz des KCl hat auf die elektromotorische Kraft der eigentlichen Concentrationskette keinen Einfluss, sie bewirkt aber, dass das Contactpotential der Salzsäurelösung gegen die benachbarte Lösung stark vermindert wird. An Stelle der zweiten Wasserstoffelektrode mit einer Säure bekannter Normalität kann aber auch zweckmässig nach dem Vorschlag von Sörensen[4]) eine Decinormalcalomelelektrode verwendet werden, was wir in letzter Zeit auch regelmässig machten. Als Verbindungsflüssigkeit dient am besten eine gesättigte KCl-Lösung, welche gleichfalls das Contactpotential erheblich vermindert. Das jetzt noch übrig bleibende Contactpotential ist so gut wie zu vernachlässigen; es dürfte selbst im ungünstigsten Fall zwei bis drei Millivolt nicht übersteigen, und das ist für uns ganz ohne Belang.

Mit Hülfe dieser Methode fanden wir nun in einer Reihe von Magensäften gesunder und kranker Menschen $^3/_4$ Stunden nach einem Ewald-schen Probefrühstück folgende in der Tabelle I zusammengestellte H-Ionenconcentrationen.

In umstehender Tabelle sind ausser der Wasserstoff-Ionenconcentration die Titrationsaciditäten bei Benutzung von Phenolphtalëin und von Methylorange sowie die Reactionen gegen Lakmus- und Kongopapier

---

1) Davidsohn, Zeitschr. für Immunitätsforsch. und exper. Therapie. 1910. Bd. 5. S. 182.

2) Sörensen, Enzymstudien II. Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 21. S. 131.

3) R. Höber, Pflüger's Archiv. 1900. Bd. 81. S. 522; 1903. Bd. 99. S. 572.

4) Sörensen, l. c.



Tabelle I.

Versuch No.	Krankheit	Alter und Geschlecht	Titrationsacidität ($\frac{n}{10}$ NaOH) mittels: Phenolphthalein	Titrationsacidität ($\frac{n}{10}$ NaOH) mittels: Methylorange	H-Ionen-Concentration	Lakmuspapier	Congopapier	Milchsäure
1	Arteriosklerose .	52 J., weibl.	31	17	0,0052	+	+	—
2	Neurasthenie . .	24 J., männl.	72	57	0,037	+	+	—
3	Cat. apicis . . .	23 J., weibl.	47	32	0,014	+	+	—
4	Ca?	40 J., männl.	9	2	0,000026	+	—	+
5	Neurasthenie . .	26 J., männl.	81	68	0,043	+	+	—
6	Ulcus ventr. . .	34 J., weibl.	67	48	0,021	+	+	—
7	Dyspepsia nervosa	20 J., weibl.	14	0	0,000055	+	—	—
8	Gastroptose . .	27 J., weibl.	13	5	0,00012	+	—	—
9	Gastritis chronica	55 J., männl.	10	0	0,000000074	—	—	—
10	Ulcus ventr. . .	30 J., männl.	86	38	0,011	+	+	—
11	Gastroptose . .	27 J., weibl.	45	33	0,0074	+	+	—
12	Gastritis chronica	47 J., männl.	16	0	0,000018	—	—	—
13	Gastritis nervosa .	20 J., weibl.	36	12	0,0030	+	—	—
14	Cholecystitis . .	58 J., weibl.	23	8	0,00041	+	—	+
15	Gastroptose . .	40 J., weibl.	15	0	0,000014	—	—	+
16	Gastroptose . .	27 J., weibl.	39	16	0,0015	+	—	—
17	Ca ventr. . . .	40 J., männl.	22	8	0,00026	+	—	—
18	Obstipation . .	19 J., weibl.	30	22	0,0056	+	+	—
19	Ulcus ventr. . .	40 J., männl.	38	30	0,013	+	+	—
20	Neurasthenie . .	25 J., männl.	37	24	0,011	+	+	—
21	Neurasthenie . .	35 J., männl.	31	12	0,0032	+	—	—
22	Perimetritis . .	23 J., weibl.	41	21	0,0050	+	+	—
23	Phthisis pulm. .	45 J., männl.	59	47	0,020	+	+	—
24	Gastritis nervosa .	44 J., männl.	37	18	0,0065	+	+	—
25	Cat. apicis, Ulcus ventr. . . .	24 J., weibl.	48	45	0,028	+	+	—
26	Hysterie . . .	37 J., weibl.	46	34	0,027	+	+	—
27	Gastroptose . .	62 J., weibl.	32	18	0,0041	+	—	—
28	Neurasthenie . .	43 J., weibl.	117	104	0,088	+	+	—
29	Anaemia pernic. .	45 J., weibl.	—	—	0,00000012	—	—	—

und schliesslich der Ausfall der Milchsäurereaction nebeneinander aufgeführt. Nehmen wir die Magensäfte mit einer Gesammtacidität von 30 bis 70 gegen Phenolphtaleïn als die normalen an, so finden wir eine Wasserstoff-Ionenconcentration zwischen 0,028 bis 0,0015 n als normale Magensaftacidität. Der Mittelwerth dieser Zahlen, der auf 0,015 zu berechnen ist, stimmt gut überein mit einem von Hoffmann gefundenen, der mit Hülfe der Messung der Verseifungsgeschwindigkeit von Methylacetat fand, dass der Magensaft einer 0,15 proc. Salzsäure entspricht, was einer H-Ionenconcentration von 0,0095 gleich zu setzen ist.

Bei hypaciden Magensäften finden sich H-Ionenconcentrationen von 0,00041 bis $0{,}000000074 = 0{,}74 \, . \, 10^{-7}$, bei hyperaciden Werthe von 0,011 bis 0,088.

Fragen wir uns nun nach der Bedeutung der relativ hohen und beständigen Acidität der normalen Magensäfte, so müssen wir uns zunächst daran erinnern, dass nach den exacten Messungen der neuesten Zeit die optimale Wirkung eines jeden Fermentes an eine ganz bestimmte Acidität der Lösung geknüpft ist. Es liegt dann der Gedanke nahe, dass hier

eine Zweckmässigkeitserscheinung vorliegt und diese hohe Acidität die günstigste Bedingung für die Pepsinwirkung darstellt.

II. Untersuchungen über die optimale Acidität für die Pepsinverdauung und die theoretische Bedeutung derselben.

So viel auch schon über das Pepsin gearbeitet worden ist, so existirt bisher nur eine einzige Arbeit, in welcher in klarer Weise die Abgängigkeit der Pepsinwirkung von der H-Ionenconcentration erkannt worden ist. Sörensen[1]) hat diese Frage mit einem sehr exacten aber ziemlich umständlichen Verfahren bearbeitet. Er fällte in verschieden zusammengesetzten Verdauungsgemischen die Verdauungsproducte mit Stannochlorid und Gerbsäure und bestimmte die Zeit, welche unter verschiedenen Versuchsbedingungen nöthig ist, damit ein bestimmter Grad der Verdauung erreicht wird. Er fand als das Optimum der Verdauung eine H-Ionenconcentration von 0,023 n. Nach Sörensen ist aber das Optimum nicht absolut genau zu bestimmen, und zwar deshalb, weil sein Werth sich mit der Länge der Versuchsdauer ändert, vermuthlich in Folge einer bei verschiedener Wasserstoffionen - Concentration verschieden schnell erfolgenden Selbstzerstörung des Ferments. Jedoch ist der Spielraum dieser Aenderung nur gering und für unsere Zwecke nicht in Betracht kommend.

Wir nahmen diese Frage auf einem gröberen aber viel einfacheren Wege unter Verwendung der Caseinmethode in Angriff. Um die Wirkung des Pepsins auf ein bestimmtes Substrat bei wechselnder Acidität untersuchen zu können, muss dieses Substrat unter allen Umständen die gleiche physikalische Beschaffenheit haben; deshalb ist z. B. die Methode nach Jakoby mit Ricin hierfür nicht brauchbar. Denn wenn wir in einer Ricinreihe die Salzsäuremenge variiren, so nimmt das Ricin je nach der Menge der Salzsäure eine feiner oder gröber flockige Beschaffenheit an. Wir variiren also in einer solchen Reihe nicht nur die Säure, sondern auch die Angriffsfläche des Pepsins. Wir mussten deshalb ein Substrat suchen, welches innerhalb der in Betracht kommenden Säuregrade die gleiche physikalische Beschaffenheit behält.

Zu diesem Zwecke lösten wir 4 g Casëin in 200 ccm $\frac{n}{10}$ Natronlauge und neutralisirten mit der gleichen Menge der entsprechenden Salzsäure. Der dabei entstehende, unvermeidliche geringe Niederschlag wurde abfiltrirt; es resultirte dann eine stark milchige Flüssigkeit, die reichlich Casëin enthielt und daher für unseren Versuch sehr geeignet war. Wir füllten nun in eine Reihe von Reagenzgläschen je 8 ccm der Casëinlösung und 1 ccm der Salzsäure verschiedener Concentration. Die Reagenzgläschen wurden zunächst für etwa 10 Minuten in ein Wasserbad von 37° gestellt und nachher mit je einem Cubikcentimeter $^1/_2$—1 prom. Pepsinlösung versetzt. Die Pepsinlösung wurde so stark gewählt, dass in etwa 10—15 Minuten völlige Verdauung eintrat. Zur Controle war stets ein Röhrchen mit destillirtem Wasser statt Salzsäure im Versuch. In Zwischenräumen von 5 Minuten wurden Proben von je 1 ccm entnommen und mit 2 Tropfen

1) Sörensen, l. c.



10proc. Natronlauge und etwa 7—10 Tropfen concentrirter Essigsäure versetzt. Zur Ausfällung des Caseïns genügt eigentlich der Zusatz verdünnter Essigsäure nach vorheriger genauer Abstumpfung der HCl durch NaOH. Jedoch muss dann exact neutralisirt und später eine ganz bestimmte Menge Essigsäure zugesetzt werden, weil das Caseïn im Ueberschuss der Essigsäure wieder löslich ist. Macht man aber vorher die Mischung mit NaOH stark alkalisch und setzt dann Essigsäure bis zu saurer Reaction hinzu, so kommt es nicht so genau auf die Menge der Essigsäure an. Es bildet sich nämlich in diesem Falle ein Gemisch von Natriumacetat und Essigsäure. In einem solchen Gemisch aber schwankt die H-Ionenconcentration nur wenig bei einer Aenderung der beiden Componenten, und es stellt sich automatisch immer annähernd die für die Fällung des Caseïns optimale Acidität her. Vergl. L. Michaelis[1]). Nach entsprechender Ansäuerung fiel in obiger Versuchsanordnung alles nicht verdaute Caseïn in groben Flocken aus.

Erschien in einer Probe völlige oder fast völlige Verdauung, so wurde sofort der ganze Rest zur besseren Veranschaulichung der Unterschiede in der gleichen Weise behandelt. Ueber einen derartigen Versuch gibt Tabelle II Aufschluss.

Tabelle II.

	1	2	3	4	5	6
Caseinlösung	8,0 ccm	8,0 ccm	8,0 ccm	8,0 ccm	8,0 ccm	8,0 ccm
1 ccm Salzsäure einer Normalität von	$\frac{1}{1,5}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{12}$	$\frac{1}{24}$	0
1 pCt. Pepsin	1,0 ccm	1,0 ccm	1,0 ccm	1,0 ccm	1,0 ccm	1,0 ccm
Resultirende Concentration an Salzsäure	$\frac{n}{15}$	$\frac{n}{30}$	$\frac{n}{60}$	$\frac{n}{120}$	$\frac{n}{240}$	0
Proben von 1 ccm nach 5 Min.	trübe	trübe	trübe	trübe	trübe	trübe
nach 10 Min.	leicht trübe	fast klar	fast klar	leicht trübe	trübe	trübe
Der ganze Rest nach 12 Min.	leicht trübe	leicht trübe	fast klar	leicht trübe	trübe	trübe

Aus unseren Versuchen ersehen wir, dass das Optimum der Pepsinverdauung bei etwa $^1/_{60}$ Normalsalzsäure liegt, d. h. bei einer Wasserstoffionen-Concentration von etwa 0,016. Dieser Werth ist aus unseren Versuchen in der Annahme berechnet, dass die zugefügte Salzsäure total dissociirt ist. Es wird in Wirklichkeit aber ein kleiner Theil der Salzsäure durch das Casein und Pepsin gebunden. Da jedoch die molare Concentration des Caseins und Pepsins gegenüber der der Salzsäure verschwindend klein ist, kann man diesen Fehler in Anbetracht der sonstigen relativen Ungenauigkeit des Versuches vernachlässigen. Die Acidität des normalen Magensaftes entspricht also, soweit sich das bisher beurtheilen lässt, thatsächlich der optimalen Reaction für die Pepsinwirkung.

1) L. Michaelis, Methoden zur Herstellung bestimmter Wasserstoffionen-Concentrationen in Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden.



Es entsteht nun weiter die Frage, welche Rolle diese hohe Acidität bei der Pepsinverdauung spielt, d. h. in welcher Weise sie in Wirksamkeit tritt. Die Ansichten darüber sind so getheilt, dass einzelne Autoren das Vorhandensein freier Salzsäure, die allein für die Acidität verantwortlich gemacht werden kann, eigentlich für überflüssig bei der Pepsinverdauung, andere für absolut nöthig halten. Martius[1]) z. B. schreibt darüber folgendes: „Das Auftreten der freien Salzsäure ist der Indicator für den Zeitpunkt, in dem die Salzsäure ihre Rolle ausgespielt hat." Sahli[2]) ist der Meinung, dass die bei normaler Verdauung von den Eiweisskörpern im Magen selbst mit Beschlag belegte Salzsäure vollkommen genügt, um dieselben optimal zu verdauen, vorausgesetzt, dass die Säure ausreicht, um die Eiweisskörper zu sättigen. Der Säureüberschuss, so schreibt Sahli, nützt als solcher in der That für die Verdauung wahrscheinlich garnichts, sofern er nicht von ferneren eingeführten Eiweisskörpern in Beschlag genommen wird.

Etwas anderer Ansicht ist Boas[3]), der sich dahin ausspricht, dass zweifelsohne auch bei Abwesenheit von freier Salzsäure eine Verdauung stattfinden könnte, nur sei sie sehr geringfügig im Vergleich zu der Verdauung, wie sie bei Gegenwart freier Salzsäure sich zeige.

Bei unseren Experimenten über diese Frage, die, wie wir sehen, bisher in keinem Sinne entschieden ist, gingen wir von folgenden Ueberlegungen aus. Durch die Untersuchungen von Landsteiner u. Pauli[4]) und L. Michaelis[5]) hat sich herausgestellt, dass die Fermente ebenso wie die Toxine, Antitoxine, Eiweisskörper, Peptone, Aminosäuren u. s. w. als sogenannte amphotere Elektrolyte zu betrachten sind. Sie haben also die Eigenschaften einer Säure und einer Base; in Säure gelöst, verhalten sie sich wie Basen, in Alkalien gelöst wie Säuren, d. h. sie bilden mit Säuren sowie mit Alkalien Salze. Unterwirft man ihre Lösungen der Wirkung des elektrischen Stromes[6]), so wandern sie in saurer Lösung zur Kathode, in alkalischer zur Anode. Dazwischen giebt es aber eine bestimmte Reaction, bei der eine einsinnige Wanderung überhaupt nicht festzustellen ist. Diese kann man als die isoelektrische Reaction bezeichnen. Hardy[7]) u. Pauli[8]), welche zuerst wenigstens beim Eiweiss versuchten, diese der physikalischen Chemie entnommenen Gedankengänge auf das physiologische Gebiet zu übertragen, glaubten, dass die neutrale Reaction die isoelektrische sei. Sie meinten also, Eiweisskörper, Fermente u. s. w. hätten, in reinem Wasser

1) Martius u. Lüttke, Die Magensäure des Menschen. 1892, Enke.

2) Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 1905. 4. Auflage. S. 410.

3) Boas, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. 1903. Theil I. S. 172.

4) Landsteiner u. Pauli, 25. Congress f. innere Med. Wien 1908. S. 57.

5) L. Michaelis, Biochem. Zeitschrift. 1909. Bd. 16. S. 81.

6) L. Michaelis, Biochem. Zeitschrift. l. c. und 1909. Bd. 16. S. 486. 1909. Bd. 17. S. 231, sowie L. Michaelis u. H. Davidsohn, Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 28. S. 1.

7) Hardy, Journ. of physiol. 1899. Bd. 24. S. 288.

8) Pauli, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 1906. Bd. 7. S. 531.



gelöst, überhaupt keine eindeutige elektrische Ladung und erhielten durch Säuren eine positive, durch Laugen eine negative Ladung. Durch eine verbesserte Methodik wurde jedoch festgestellt, dass die isoelektrische Reaction keineswegs der neutralen Reaction entspricht, sondern dass jeder einzelne derartige amphotere Körper bei einer für ihn ganz charakteristischen Wasserstoffionenconcentration das isoelektrische Verhalten zeigt. Auf diese Weise lässt sich für jeden Eiweisskörper, jedes Ferment und Toxin, auch wenn man es nicht in reinem Zustande darstellen kann, eine Constante ermitteln, die für den betreffenden Körper ebenso charakteristisch ist wie für andere Substanzen z. B. der Schmelzpunkt oder der Siedepunkt. Die Wasserstoffionenconcentration im Bereich des isoelektrischen Verhaltens lässt sich daher auch zur Identificirung der Eiweisskörper, Fermente und Toxine verwenden.

Für das Pepsin[1]) ergab sich nun, dass die isoelektrische Reaction einer Wasserstoffionenconcentration von ungefähr $^1/_{200}$ Normal-Wasserstoffionenconcentration entspricht, d. h. bei dieser Reaction zeigt das Pepsin ein indifferentes Verhalten gegenüber dem elektrischen Strom. Ist die Reaction weniger sauer, so verhält sich das Pepsin wie eine Säure bezw. wie ein negatives Ion, ist sie stärker sauer wie eine Base bezw. wie ein positives Ion. Da wir vorher gesehen haben, dass die Reaction für die optimale Wirksamkeit des Pepsins saurer ist als der isoelektrischen Reaction entspricht, können wir daraus den Schluss ziehen, dass nur dem positiven Pepsionion proteolytische Wirksamkeit zukommt. Die saure Reaction des Magensaftes hat daher die Aufgabe, das Pepsin in die Form von wirksamen positiven Ionen zu bringen.

Je nach der Menge der vorhandenen Wasserstoffionen wird nun ein grösserer oder kleinerer Antheil der vorhandenen Pepsinmenge in die Form der positiven Ionen übergeführt, und es wäre daher zunächst das Günstigste, wenn das Pepsin sich in einer extrem sauren Lösung befände. Dem sind aber dadurch Schranken gesetzt, dass stärkere Säuregrade das Pepsin zu zerstören beginnen. So ergibt sich durch diese beiden antagonistischen Wirkungen ein Optimum der Säuerung für die Pepsinwirkung. Dieses Optimum ist dadurch charakterisirt, dass es einerseits saurer ist als die Reaction des isoelektrischen Punktes, andererseits weniger sauer als eine Lösung, in der das Pepsin schon in merklicher Weise zerstört wird.

Aus diesen Ueberlegungen können wir ferner auf theoretischem Wege feststellen, welches ungefähr die geringste Acidität sein wird, bei der das Pepsin praktisch überhaupt noch eine Wirkung entfalten kann. Die Verhältnisse, die bei der isoelektrischen Reaction herrschen, sind in Kürze folgende, die nähere Begründung siehe bei Michaelis[2]): Der überwiegenden Menge nach besteht das Pepsin an diesem Punkte aus elektrisch neutralen Molecülen, während nur ein ausserordentlich kleiner Bruchtheil in Form von Ionen vorhanden ist, und zwar von ebenso viel negativen wie positiven. Die Menge der gesammten Pepsinionen im Ver-

1) L. Michaelis, l. c. und L. Michaelis u. H. Davidsohn, l. c.
2) L. Michaelis, l. c.



hältniss zur ganzen Pepsinmenge ist bei der isoelektrischen Reaction ein Minimum. Erst bei einer Acidität, die grösser als die isoelektrische ist, fallen die positiven Pepsinionen in das Bereich messbarer Grössenordnungen. Daraus können wir schliessen, dass die Wirksamkeit des Pepsins bei einer Wasserstoffionenconcentration beginnen wird, die grösser ist als etwa $^1/_{200}$ normal.

Magensäfte, die eine kleinere Wasserstoffionenconcentration als die eben genannten zeigen, müssen also für die Verdauung praktisch unwirksam sein. Der untere Schwellenwerth der Pepsinverdauung liegt daher bei 0,005 Normal-Wasserstoffionen, das Optimum bei 0,0125, während beispielsweise eine neutral reagirende Flüssigkeit in Bezug auf Wasserstoffionen 0,00000013 normal ist. Es ist erstaunlich, in einem wie engen Spielraum sich der Uebergang von optimaler Wirkungsfähigkeit bis zur völligen Unwirksamkeit abspielt.

Zur Begründung unserer theoretischen Erörterungen erschien es uns wünschenswerth, durch experimentelle Untersuchungen: 1. die geringste Acidität zu bestimmen, bei der das Pepsin schon in merklicher Weise zerstört wird und 2. diejenige, bei der das Pepsin keine merkliche Wirkung mehr ausübt. Diese beiden Werthe sollten gleichzeitig eine Controle der von uns bestimmten optimalen Acidität darstellen, insofern als das Optimum sich in diesem Bereich ziemlich nahe dem stärkeren Säuregrade befinden musste.

Zur Untersuchung der ersten Frage wählten wir folgende Versuchsanordnung. 10 ccm 1 proc. Pepsins (Grübler) werden mit 10 ccm Salzsäure verschiedener Concentration und zur Controle auch mit 10 ccm Aq. dest. vermischt und für 2 Stunden in ein Wasserbad von 37° gebracht. Die einzelnen Gemische werden darauf mit der entsprechenden Menge Lauge von gleicher Normalität neutralisirt. Von diesen Gemischen werden schliesslich je 0,15 ccm (= 0,05 ccm 1 proc. Pepsin) mit 5 ccm der üblichen Ricinlösung nach Jacoby vermischt und von neuem in das Wasserbad gebracht.

Es ergiebt sich aus diesen Untersuchungen, dass bei vorherigem zweistündigem Verweilen in $\frac{n}{30}$ Salzsäure das Pepsinferment bereits eine deutliche Schwächung seiner Wirkungsfähigkeit zeigt. Versuche, in denen wir die Pepsin-Salzsäuregemische 24 Stunden bei Zimmertemperaturen stehen liessen, ergaben die gleichen Resultate.

Bei der Untersuchung des unteren Schwellenwerthes der Pepsinwirkung, mussten wir leider auf die Anwendung der üblichen modernen Methoden verzichten, da sie bei den schwachsauren Lösungen, die wir uns für diese Versuche herstellten, versagten. Wir wählten deshalb als Verdauungsobject kleine Stückchen coagulirten Hühnereiweisses von etwa 5 mm Durchmesser und 1—2 mm Dicke. Wasserstoff-Ionenconcentrationen unter $\frac{n}{100}$ Salzsäure stellten wir uns mit Essigsäure her. Diese Versuche zeigten uns, dass bereits bei Normal-Essigsäure als Medium, eine merkliche Pepsinverdauung nicht mehr zu constatiren ist. Der untere Schwellenwerth für die praktisch



noch in Betracht kommende Pepsinverdauung liegt demnach bei 0,0014 n. H-Ionenconcentration, welche der $^1/_1$ n. Essigsäure entspricht.

Unsere experimentellen Untersuchungen haben uns also zu dem mit den theoretischen Erörterungen sehr gut übereinstimmenden Resultat geführt, dass die Wirkungsfähigkeit des Pepsins ermöglicht wird bei einer Normalität der Wasserstoff-Ionenconcentration von 0,033 bis 0,0014 und dass das Optimum bei 0,016 liegt. Hiermit in vollkommener Uebereinstimmung stehen einige Ergebnisse, die wir inzwischen an anderer Stelle[1]) publicirt haben. Wir haben nämlich 1. durch Ueberführungsversuche die isoelektrische Constante des Pepsins gleich 0,005 gefunden, 2. haben wir den schon mehrfach genannten oberen Schwellenwerth, der bei $\frac{n}{30}$ Salzsäure liegt, noch durch eine neue Eigenschaft charakterisirt gefunden. In so stark saurer Lösung treten nämlich Veränderungen der elektrischen Wanderungsrichtung des Pepsins auf, welche das Auftreten von undissociirtem, nicht wirksamem Chlorhydrat des Pepsinions wahrscheinlich machen. Es decken sich also die functionellen Wendepunkte zollkommen mit den unabhängig davon gefundenen physikalisch-chemischen.

III. Die Indicatorenmethode als klinischer Ersatz für die Concentrationsketten. Schlussfolgerungen.

Wir haben im Vorhergehenden gezeigt, dass einmal die bisherige Bestimmung der Magensaftacidität unzureichend ist und zweitens die Pepsinverdauung von einem ziemlich genau bestimmten Aciditätsgrad d. h. von einer bestimmten Concentration von Wasserstoff-Ionen abhängt. Wir sind deshalb zu der Ueberzeugung gekommen, dass auch für die Klinik eine Messung der wahren Acidität des Magensaftes von grossem Vortheil sein müsste. Da aber die von uns verwendete Methode der Gasketten für den Gebrauch der Klinik zu umständlich und zeitraubend ist, machten wir es uns zur Aufgabe, eine für klinische Zwecke hinreichend bequeme Methode zur Bestimmung der Wasserstoff-Ionenconcentration auszuarbeiten. Wir hofften dann, dass diese Methode und die von uns experimentell gefundenen Werthe für das Optimum der Pepsinverdauung sowie der oberen und unteren Schwellenwerthacidität in Zukunft eine bessere Unterscheidung zwischen functionstüchtigen und -untüchtigen Magensäften ermöglichen würden. Eine blosse Betrachtung der Tabelle I zeigt sofort, dass weder die Titrirung mit Phenolphthalëin noch die mit Methylorange genügt, um uns exacten Aufschluss zu geben, ob ein Magensaft die für die Pepsinwirkung günstige Acidität besitzt oder nicht.

Vergleichen wir z. B. Versuch 10 mit Versuch 20, so sehen wir in beiden Fällen genau übereinstimmende Acidität, und doch divergiren die mit Phenolphthalëin und Methylorange erzielten Titrationswerthe in beiden

1) L. Michaelis u. H. Davidsohn, l. c.



Fällen bedeutend. Andererseits zeigen Versuch 3 und 11 ziemlich gut übereinstimmende Titrationswerthe, während sich die Werthe für die wirkliche Acidität wie 2 : 1 verhalten. Schliesslich sehen wir in Versuch 16 Titrationswerthe, die noch in das Bereich des Normalen zu rechnen sind, obwohl wir mittels Gasketten einen Werth von 0,0015 n finden, der nach unseren experimentellen Untersuchungen keine merkliche Wirkung des Pepsins mehr zulässt.

Bevor wir nun versuchen wollen, die von uns gestellten Aufgaben zu lösen, erscheint es uns zweckmässig, noch einmal die Beziehungen zwischen den durch Concentrationsketten und den durch die übliche Titration gewonnenen Werthen zu besprechen, da uns diese Dinge für den Fernerstehenden nicht ohne weiteres verständlich erscheinen.

Der Unterschied der verschiedenen Indicatoren beruht darauf, dass ihr Umschlagspunkt einer verschiedenen Wasserstoff-Ionenconcentration entspricht. Von den drei anfangs genannten Indicatoren liegt z. B. der Umschlagspunkt des Methylorange in wässriger Lösung, d. h. derjenige Punkt, bei dem es gerade von dem Orange nach dem Gelb umgeschlagen ist, bei einer Wasserstoff-Inonenconcentration von $4 . 10^{-5}$. Der Umschlagspunkt des Lakmus, der durch das zwischen Roth und Blau stehende Violett dargestellt wird, liegt bei einer Concentration von $6 . 10^{-8}$ also ziemlich genau bei der wahren Neutralität, während bei Titration mit Phenolphthalëin das erste Roth bei einer Concentration von $5 . 10^{-9}$ auftritt, also bei einer Alkalität, die erheblich grösser ist als die des Blutes, welche durchschnittlich 0,00000003 n = $0{,}3 . 10^{-7}$ beträgt. Titriren wir nun eine starke Säure, z. B. verdünnte Salzsäure, gegen eine starke Base, z. B. Natronlauge, so fallen allerdings die Umschlagspunkte aller dieser Indicatoren scheinbar zusammen. Das liegt daran, dass 1 Tropfen $\frac{n}{10}$ HCl mehr oder weniger die Wasserstoff-Ionenconcentration in einer solchen Flüssigkeit so stark verändert, dass die Unterschiede der Indicatoren scheinbar zusammenfallen. Befinden sich dagegen in der Lösung ausserdem noch schwache Säuren oder Basen, wie Essigsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Buttersäure, Ammoniak etc. wie das im Magensaft der Fall ist, so verbreitern sich die Grenzen zwischen dem Phenolphthalëin- und dem Methylorangepunkt sehr erheblich, Wenn man z. B. 10 ccm $\frac{n}{10}$ HCl gegen $\frac{n}{10}$ NaOH titrirt, so findet man den Umschlagspunkt aller Indicatoren in gleicher Weise nach dem Verbrauch von 10 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH. Nimmt man aber ein Gemisch von 10 ccm $\frac{n}{10}$ HCl und 5 ccm $\frac{n}{10}$ CH_3COOH, so findet man den Umschlagspunkt der Methylorange nach Verbrauch von 12,36 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH, den Umschlagspunkt des Lakmus nach Verbrauch von 15,8 ccm und den des Phenolphthalëin nach Verbrauch von 15,8 ccm. In diesem Falle genügte also die Menge der schwachen Säure, um den Unterschied zwischen Methylorange einerseits und Lakmus sowie Phenolphthalëin andererseits zum Augenschein zu bringen, während die beiden letzten Indicatoren immer noch zusammenfallen. Die Klinik hat mitunter ein



Interesse daran, die Gesammtmenge der schwachen Säuren zu erkennen. Diese erfahren wir in angenäherter Weise, indem wir den Magensaft vom Methylorange- bis zum Phenolphthaleïn-Umschlagspunkt titriren, und in der That sind derartige Untersuchungsmethoden schon ausgearbeitet worden. Aber sie geben nur einen ungefähren Werth für die Menge der schwachen Säuren; denn im Magensaft, welcher Peptone und Eiweiskörper enthält, verhält sich die Salzsäure nicht wie in rein wässriger Lösung wie eine starke Säure, sondern fast wie eine schwache Säure. Die Peptone nämlich, welche ohne selbst alkalisch zu reagiren, Salzsäure binden, bewirken, dass die Wasserstoff-Ionenconcentration im Magensaft nicht der gesammten Salzsäuremenge entspricht, wie es in rein wässriger Lösung der Fall wäre. Die Peptone verhindern, wenn man so sagen darf, die Dissociation der Salzsäure und nähern ihre Eigenschaften denen einer schwachen Säure. Darum entspricht auch die Titration mit Methylorange keineswegs der gesammten Salzsäure und die weitere Titration mit Phenolphthaleïn muss zu grosse Werthe für die schwachen Säuren ergeben. Andrerseits ist aber der Titrationswerth für Methylorange in Folge der unvermeidlich auftretenden Reactionsverschiebung grösser als die ursprüngliche Concentration der Wasserstoffionen.

Man hat bisher immer im Magensaft zwischen freier und gebundener Salzsäure unterschieden. Man sollte endlich aufhören, diesen unklaren Begriff noch anzuwenden. Was den Autoren bei der freien Salzsäure vorschwebt, ist die Wasserstoff-Ionenconcentration, was sie sich unter der gebundenen vorstellen, ist diejenige Wasserstoff-Ionenconcentration, welche noch hinzukommen würde, wenn der Magensaft bei gleicher Salzsäuremenge keine Peptone enthielte. Von irgend einer genaueren Uebereinstimmung der Wasserstoff-Ionenconcentration mit dem Titrationswerth bei Methylorange ist keine Rede.

Wenden wir uns nun zu der Frage nach der Methode, die im Stande ist, in einer für die Klinik hinreichend genauen und bequemen Weise die Wasserstoff-Ionenconcentration zu bestimmen. Eine solche besitzen wir in der Indicatorenmethode, welche gleichzeitig im Nernst'schen Institut von Fels[1]) und Salessky[2]), sowie von physiologischer Seite durch Friedenthal[3]) begründet worden ist. Für den klinischen Gebrauch, zur Bestimmung der Säureverhältnisse im Magensaft, ist diese Methode bereits von Albert Müller[4]) herangezogen worden. Bei voller Anerkennung des dadurch begründeten Fortschritts vermissen wir jedoch in dieser Arbeit die klare Entwicklung der zu Grunde liegenden physikalisch-chemischen Principien.

Die Indicatorenmethode beruht auf einer ganz anderen Anwendungsweise der Indicatoren, wie es gewöhnlich beim Titriren geschieht. Die

1) Fels, Zeitschr. f. Elektrochemie. 1904. No. 10. S. 207.

2) Salessky, Zeitschr. f. Elektrochemie. 1904. No. 10. S. 204.

3) Friedenthal, Zeitschrift f. Elektrochemie. 1904. No. 10. S. 113.

4) Albert Müller, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1908. Bd. 94. S. 27 und Bd. 88. S. 522.



Nuance der Indicatoren hängt, wie wir schon wiederholt erwähnt haben, nur von der Wasserstoff-Ionenconcentration der Lösung ab, und zwar entspricht der Umschlagspunkt eines jeden Indicators einer ganz bestimmten Wasserstoff-Ionenconcentration. Während nun bei der üblichen Titration so lange Lauge resp. Säure hinzugefügt wird, bis unter ständiger Verschiebung der ursprünglichen Reaction der Umschlagspunkt des Indicators erreicht ist, werden bei der Indicatorenmethode unter absoluter Wahrung der ursprünglich vorhandenen Reaction zu einzelnen Portionen der zu untersuchenden Lösung verschiedene Indicatoren hinzugesetzt. Aus der eingetretenen Färbung wird dann die Differenz zwischen der Wasserstoffionen-Concentration der Lösung und den Umschlagspunkten der verschiedenen Indicatoren nach der einen oder anderen Seite geschätzt. Bei Anwendung mehrerer Indicatoren lässt sich diese Schätzung recht genau machen. Es giebt nun einzelne Indicatoren, deren Umschlagspunkt im Bereich der für den Magensaft in Betracht kommenden Aciditäten liegt: Methylviolett, Tropaeolin, Congo, Methylorange, eventuell auch Lakmus, p-Nitrophenol und Neutralroth. Eine nicht unwesentliche Fehlerquelle bei der Anwendung der Indicatoren beruht darauf, dass ihre Umschlagspunkte bei der Gegenwart von Salzen und besonders von Peptonen ein wenig verschoben werden gegenüber den Umschlagspunkten in einer wässerigen Lösung[1]). Das ist aber für uns keine ernstliche Fehlerquelle, wenn wir die Aichung dieser Umschlagspunkte nicht in rein wässeriger Lösung, sondern im Magensaft selbst vornehmen. Diese Aichung geschah in folgender Weise: Von jedem Magensaft wurde in einer Gaskette die Wasserstoff-Ionenconcentration bestimmt, ausserdem wurde je 1 ccm in mehrere kleine Reagenzgläschen abgefüllt, mit einem Tropfen je eines der verschiedenen Indicatoren versetzt und die eingetretene Färbung bei durchfallendem Lichte festgestellt. Da es bei der Beobachtung der Farben auf geringe Nuancen ankommt, ist es für den Gebrauch der von uns angegebenen Umschlagspunkte der Indicatoren im Magensaft nothwendig, sich gleichzeitig der von uns verwendeten Farbstoffverdünnungen zu bedienen. Nach einigen orientirenden Versuchen erschienen uns folgende Farblösungen für diese Zwecke geeignet:

Methylviolett .	0,03 pCt. wässerig.
Tropaeolin . .	0,25 pCt. in 50 pCt. Alkohol.
Congo . . .	0,125 pCt. wässerig.
Methylorange .	0,25 pCt. wässerig.
Lakmus . . .	nach Kubel-Tiemann von Kahlbaum.
p. Nitrophenol .	0,25 pCt. in 50 pCt. Alkohol.
Neutralroth .	0,25 pCt. wässerig.

Auf diese Weise konnten wir in zahlreichen Einzelversuchen feststellen, welche Wasserstoff-Ionenconcentration des Magensaftes den verschiedenen Farbennuancen der einzelnen Indicatoren entspricht. Wir haben unsere diesbezüglichen Resultate in Tabelle III zusammengestellt. Die Zahlen bedeuten die Anzahl Wasserstoffgrammionen im Liter.

1) **Michaelis** und **Rona**, Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 23. S. 61, sowie **Sörensen**, l. c.



Tabelle

	0,1 $= 1 . 10^{-1}$	0,033 $= 1 . 10^{-1,5}$	0,01 $= 1 . 10^{-2}$	0,0033 $= 1 . 10^{-2,5}$
Methylviolett . .	grün	grün	grün	grünblau
Tropaeolin . . .	burgunderroth	burgunderroth	orange	orange
Congoroth . . .	blau, Niederschlag	blau, Niederschlag	blau, Niederschlag	blauviolett, Niederschlag
Methylorange . .	roth	roth	roth	roth
Lakmus	roth	roth	roth	roth
p.Nitrophenol . .	farblos	farblos	farblos	farblos
Neutralroth . .	himbeerroth	himbeerroth	himbeerroth	himbeerroth

Anmerkung: Bei Mischfarben ist die dominirende zuletzt, die modificirende zu-
was mitunter vorkommt, so orientire man sich an einer Controlle von 1 Tropfen Indi-

Bei der Anwendung der beschriebenen Methode halten wir es für ausreichend, vier Reagenzgläschen mit je einem Cubikcentimeter des filtrirten Mageninhalts zu versetzen und als Indicator Methylviolett, Tropaeolin, Congoroth und Methylorange zu verwenden. Die Farben werden im durchfallenden Lichte beobachtet und mit der Tabelle III verglichen, aus der die Acidität dann sofort abzulesen ist. Nur bei sehr wenig sauren Magensäften könnte es sich mitunter als zweckmässig erweisen, zur Controle noch einen der drei zuletzt genannten Indicatoren zu gebrauchen.

Haben wir nun im Einzelfalle mit Hilfe dieser Methode die Wasserstoff-Ionenconcentration des Magensaftes festgestellt, so schlagen wir für die Beurtheilung dieses Werthes vor — und wir kommen damit zu unserer zweiten Aufgabe — die von uns experimentell festgestellten Thatsachen der Pepsinacidität zu berücksichtigen. Die Bezeichnung Hyp- und Hyperacidität sollte in Zukunft stets in dem Sinne gebraucht werden, dass es sich um eine durch zu geringe oder zu schwache Säuerung bewirkte Functionsuntüchtigkeit handle, und zwar sollten Werthe von 0,03 n ab aufwärts als hyperacide, Werthe von etwa 0,0014 n an abwärts als hypacide gelten. Der untere Schwellenwerth ist, wie wir vermuthen, wohl zu tief angegeben. Mangels eines grösseren Materials müssen wir es jedoch Anderen überlassen, hier eine Correctur anzubringen und das Gebiet der normalen Acidität auf das ihr gebührende Bereich einzuschränken.

Zum Schluss möchten wir bemerken, dass die Indicatorenmethode, wenn auch ohne theoretische Begründung, schon seit langer Zeit in etwas roherer Form angewendet worden ist. Die Prüfung des Magensaftes mit Congopapier, mit Tropaeolin oder Methylviolett, welche angeblich freie Salzsäure anzeigen, kommt auf dasselbe hinaus. Nach dem oben Entwickelten müssen wir sogar erklären, dass es eine viel grössere klinische Bedeutung hat, festzustellen, dass ein Magensaft Congopapier blau färbt, als seine Gesammtacidität auf's Genaueste zu titriren. Die Prüfung mit Congopapier ist nicht schlecht, doch entschieden unempfindlicher als die mit Congorothlösung. Für die functionelle Prüfung des Magensaftes leistet daher die blosse Prüfung mit Congopapier vollkommen genügende Dienste und besagt mehr, als eine Titration. Für feinere Untersuchungen

III.

0,001 $= 1 . 10^{-3}$	0,0001 $= 1 . 10^{-4}$	0,00001 $= 1 . 10^{-5}$	0,000001 $= 1 . 10^{-6}$	0,0000001 $= 1 . 10^{-7}$
blau	violettblau	blauviolett	violett	violett
gelb	gelb	gelb	gelb	gelb
blauviolett, Niederschlag	schmutzig-roth	roth	roth	roth
roth	orange	gelb	gelb	gelb
roth	roth	Stich violett	violett	violett
farblos	farblos	Stich gelb	gelb	gelb
himbeerroth	himbeerroth	himbeerroth	himbeerroth	orange

erst genannt. Wenn bei Methylviolett die Farbnuance schwierig zu beurtheilen ist, cator auf 1 ccm destillirten Wassers.

in der Klinik leistet die soeben beschriebene Methode mit verschiedenen Indicatoren noch erheblich mehr. Wir sind uns aber dessen wohl bewusst, dass eine wirkliche Genauigkeit mit Indicatoren nicht erreicht werden kann, weil ja ihr Umschlagspunkt durch die in wechselnden Mengen vorhandenen Peptone und Salze des Magensaftes beeinträchtigt wird. Wir haben deshalb absichtlich vermieden, eine grössere Präcision der Aichung dieser Scalen anzustreben, weil diese doch illusorisch wäre. Als wirklich genaue Standardmethode bleibt daher die der Concentrationsketten die souveräne.

Zusammenfassung: 1. Für die Beurtheilung der proteolytischen Wirkungsfähigkeit eines Magensaftes ist die Kenntnis seiner wahren Acidität d. h. seiner Wasserstoff-Ionenconcentration nothwendig.

2. Die bisher üblichen Titrationsmethoden sind nicht im Stande, die wahre Acidität anzugeben; es kommen für diesen Zweck lediglich in Betracht die Methode der Concentrationsketten und die für klinische Zwecke hinreichend genaue Indicatorenmethode.

3. Das Optimum der Pepsinverdauung liegt bei einer Wasserstoff-Ionenconcentration von 0,016 n. Eine merkliche Zerstörung des Pepsins durch die Säure tritt bei einem Säuregrade von 0,03 an auf, ein völliges Versiegen bei 0,0014 n. Es erscheint zweckmässig, nach diesen Zahlen zu beurtheilen, ob ein Magensaft normal sauer, hyper- oder hypacid ist.



XXIV.

Aus der III. medicinischen Klinik der Universität Budapest
(Director: Baron A. von Korányi).

Untersuchungen über die Beeinflussung des Complementbindungsvermögens präcipitirender Sera durch Lecithin.

Von

Dr. **B. Molnár.**

Weil und Braun haben seiner Zeit die Mittheilung gemacht, dass sie gefunden haben, dass eine Reihe von Immunseris, und zwar Sera von Kaninchen, welche gegen verschiedene Eiweissarten immunisirt waren, mit alkoholischen Organextracten eine Complementbindung geben. Weil und Braun folgern daraus, dass die Complementbindung mit den alkoholischen Extracten unspecifisch sei und allen präcipitirenden Seris zukommt. Sie nehmen auch an, dass es sich bei der Complementbindung luetischer Sera um eine unspecifische Begleiterscheinung handelt, die bei allen Immunseris bezw. präcipitirenden Seris auftritt. In meinen Untersuchungen, die ich an der II. med. Klinik des Herrn Geheimraths Kraus in Berlin auf Anregung des Herrn Dr. J. Citron vorgenommen habe, habe ich aber übereinstimmend zeigen können, dass, während das Complementbindungsvermögen für das Eiweissantigen im Vergleich zu dem des normalen Serums desselben Thieres einen deutlichen Anstieg zeigte, das Verhalten gegenüber dem alkoholischen Extract vollkommen unverändert blieb. Die Versuche von Micheli und Borelli haben mit den meinigen übereinstimmend auch gezeigt, dass die Angaben von Weil und Braun nicht zu Recht bestehen können.

Dass die luetischen Sera auch in anderen Beziehungen sich anders verhalten als die präcipitirenden Sera, habe ich auch in einer anderen Richtung zu klären gesucht.

Wie bekannt, hat Peritz in seinen auf der II. med. Klinik in Berlin ausgeführten Versuchen gefunden, dass die positive Wassermann'sche Reaction durch Lecithineinspritzungen abgeschwächt, ja sogar zum Verschwinden gebracht werden kann. Nach Citron werden hier die complementbindenden Substanzen durch das Lecithin abgesättigt. Wenn die Annahme von Weil und Braun zu Recht besteht, dass bei der Immunisirung lipoidophile Substanzen entstehen, so müssen dieselben doch nach der Lecithineinspritzung abgesättigt werden, welcher Umstand dann auch bei der Complementbindung zum Ausdruck kommen muss. Bei einem



gegen Hammelblut immunisirten Kaninchen konnte ich nach der Einspritzung von Lecithin keine Differenz des Hämolysintiters feststellen.

Aeussere Gründe verhinderten mich diese bereits in Gang genommenen Untersuchungen vollführen zu können. Ich bin nun in die Lage gekommen, die Untersuchungen zu ergänzen und will somit die Resultate ganz kurz mittheilen.

Kaninchen wurde in der üblichen Weise in Abständen von 8 bis 10 Tagen Hühnereiweiss injicirt und dann die Complementbindungsreaction mit dem entsprechenden Eiweiss gemacht. Nachdem die Informationsversuche gezeigt haben, dass die Thiere genügend immunisirt sind, habe ich die Einwirkung der Lecithineinspritzungen studirt. Ich habe immer 0,2 Lecithin Richter zugeführt und zwar mit einer Ausnahme immer subcutan, da die intravenöse Application doch das Leben der Thiere gefährdet, ohne eine intensivere Wirkung zu haben.

Vor der Injection und etwa 8 Stunden später wurde dem Thiere zur Untersuchung Blut entnommen und beide Sera auf einmal unter denselben Bedingungen geprüft, da nach den Untersuchungen von Wassermann und Citron quantitative Bewerthungen nur dann erfolgen können, wenn man absolut unter denselben Bedingungen arbeitet. Die Versuche illustriren nun die Versuchsprotocolle.

Versuch am 13. V.

Blutentnahme um 11 Uhr Vorm. Nachher 0,2 Lecithin. Dann Blutentnahme um 7 Uhr Nachm.

Kaninchen „weiss".

Hühnereiweiss	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum vor der Lecithineinspritzung und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum nach der Lecithineinspritzung		Resultat nach ½ Stunde Brutschrank mit dem Serum vor der Lecithininjection	Resultat nach ½ Stunde Brutschrank mit dem Serum nach der Lecithininjection
0,01	0,01	Hämolytisches System	0	0
0,005	0,01		0	0
0,001	0,01		incomplet	incomplet
0,0005	0,01		„	„
0,0001	0,01		fast complet	fast complet
0,00001	0,01		complet	complet
0,000001	0,01		„	„
—	0,01		„	„
0,01	—		„	„
0,005	—		„	„
—	—		„	„

Kaninchen „roth"

Hühnereiweiss	Serum		Resultat vor	Resultat nach
0,01	0,01	Hämolyt. System	0	0
0,005	0,01		0	0
0,001	0,01		incomplet	incomplet
0,0005	0,01		„	„
0,0001	0,01		„	„
0,00001	0,01		„	„
0,000001	0,01		„	0
—	0,01		complet	complet

Hühner-eiweiss	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum vor der Lecithin-einspritzung und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum nach der Lecithineinspritzung	Resultat nach ½ Stunde Brutschrank mit dem Serum vor der Lecithininjection	Resultat nach ½ Stunde Brutschrank mit dem Serum nach der Lecithininjection
	Kaninchen „roth, Kopf geschoren“		
0,01	0,01 (Hämolyt. System)	0	0
0,005	0,01	incomplet	incomplet
0,001	0,01	„	„
0,0005	0,01	„	„
0,0001	0,01	fast complet	fast complet
0,00001	0,01	complet	complet
0,000001	0,01	„	„
—	0,01	„	„

Versuch am 19. V.

Blutentnahme um 10 Uhr Vorm. Nachher 0,2 Lecithin. Dann Blutentnahme um 7 Uhr Nachm.

	Kaninchen „weiss“.		
0,01	0,01 (Hämolytisches System)	0	0
0,005	0,01	0	0
0,001	0,01	0	0
0,0005	0,01	incomplet	incomplet
0,0001	0,01	complet	complet
0,00001	0,01	„	„
0,000001	0,01	„	„
—	0,01	„	„
0,01	—	„	„
0,005	—	„	„
—	—	„	„
	Kaninchen „roth“		
0,01	0,01 (Hämolyt. System)	„	„
0,005	0,01	„	„
0,001	0,01	„	„
0,0005	0,01	„	„
0,0001	0,01	„	„
0,00001	0,01	incomplet	incomplet
0,000001	0,01	complet	complet
—	0,01	„	„
	Kaninchen „roth, Kopf geschoren“		
0,01	0,01 (Hämolyt. System)	0	0
0,005	0,01	0	0
0,001	0,01	0	0
0,0005	0,01	incomplet	incomplet
0,0001	0,01	complet	complet
0,00001	0,01	„	„
0,00001	0,01	„	„
—	0,01	„	„

Versuch am 21. V.

Blutentnahme um 11 Uhr Vorm. Nachher 0,2 Lecithin. Dann Blutentnahme um 7 Uhr Nachm.



Kaninchen „weiss“.

Hühner-eiweiss	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum vor der Lecithineinspritzung und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum nach der Lecithineinspritzung		Resultat nach 1/2 Stunde Brutschrank mit dem Serum vor der Lecithininjection	Resultat nach 1/2 Stunde Brutschrank mit dem Serum nach der Lecithininjection
0,01	0,01	Hämolytisches System	0	0
0,005	0,01		0	0
0,001	0,01		fast complet	fast complet
0,0005	0,01		complet	complet
0,0001	0,01		„	„
0,00001	0,01		„	„
0,000001	0,01		„	„
—	0,01		„	„
0,01	—		„	„
0,005	—		„	„
—	—		„	„
Kaninchen „roth“				
0,01	0,01	Hämolyt. System	0	0
0,0005	0,01		0	0
0,001	0,01		fast complet	fast complet
0,0005	0,01		complet ·	complet
0,0001	0,01		„	„
0,00001	0,01		„	„
0,000001	0,01		„	„
—	0,01		„	„
Kaninchen „roth, Kopf geschoren“				
0,01	0,01	Hämolyt. System	0	0
0,005	0,01		incomplet	incomplet
0,001	0,01		„	„
0,0005	0,01		fast complet	fast complet
0,0001	0,01		complet	complet
0,00001	0,01		„	„
0,000001	0,01		„	„
—	0,01		„	„

Wie aus den Protocollen ersichtlich ist, zeigen diese Versuche ganz übereinstimmend, dass wir nach der Einspritzung von Lecithin gar keine Differenz des Titers feststellen konnten. Wenn bei der Eiweissimmunisirung lipoidophile Substanzen entstehen würden, müssten dieselben durch das eingeführte Lecithin abgesättigt werden, welcher Umstand dann in einer Differenz im Complementbindungsvermögen gekennzeichnet wäre, was jedoch nicht der Fall ist. Diese Versuche liefern also auch einen indirecten Beweis dazu, dass für die Annahme, dass es sich bei der Complementbindung luetischer Sera mit lipoiden Substanzen um eine unspecifisehe Begleiterscheinung aller Immunsera, speciell präcipitirender Sera handelt, keine genügenden Anhaltspunkte vorliegen.

Literatur.

Weil und Braun, Wiener klin. Wochenschr. 1908. No. 2.
Citron, Ergebnisse der inneren Med. u. Kinderheilk. Bd. 4. (Ausführl. Literatur.)
Molnár, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. Bd. 7.

XXV.

Aus der biochemischen Abtheilung des städtischen Krankenhauses im Friedrichshain in Berlin.

Ueber das Verhalten der organischen Halogenverbindungen im Organismus.

Von

H. Boruttau.

1. Classification und Kennzeichnung der organischen Halogenverbindungen.

Die organischen Halogenverbindungen, insbesondere die Verbindungen und Anlagerungsproducte des Jods und Broms mit Fetten und Eiweisskörpern sowie deren Derivaten, haben nicht nur unleugbare theoretische Wichtigkeit für die Biochemie, sondern auch praktische Bedeutung durch ihre Verwendung als Arzneimittel. Es ist in den letzten Jahren dahin gekommen, dass bei uns fast jede grössere chemische Fabrik, welche pharmazeutische Producte herstellt, auch ein organisches Jod- resp. Brompräparat auf den Markt bringt. Im Ausland sind zum Theil noch weitere organische Halogenverbindungen im Gebrauch. Ein Eingehen auf die von den Fabrikanten und Aerzten den einzelnen Präparaten zugeschriebenen Vor- und Nachtheile sollte nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung sein, wird vielmehr an anderer Stelle versucht werden; es spielen hier hauptsächlich Momente der klinischen Erfahrung mit; vor allem aber ist zu bedenken, dass wir weder den Mechanismus der specifischen Wirkung des Jods und Broms auf diejenigen Krankheitsprocesse genügend kennen, gegen welche diese Körper empirisch angewendet werden, noch auch den Mechanismus ihrer sog. „Nebenwirkungen“ als Arzneimittel, richtiger gesagt, der nicht beabsichtigten toxischen Wirkungen, welche ihnen, in grösseren Mengen eingeführt, zukommen, und welche einen Theil ihres physiologischen Verhaltens im Organismus bilden.

Ein vollständiges Studium des physiologischen Verhaltens des Jods und Broms im Thierkörper bildet aber die nothwendige Grundlage zum Verständniss seiner Wirkungen; die Wirkungsweise seiner Verbindungen kann nur wieder durch vergleichende Untersuchung aufgeklärt werden, und die vollständige Pharmakodynamik dieser Stoffe wird auch ihr Verhalten in in bestimmter Weise erkrankten Organismen, resp. Organen und Geweben berücksichtigen müssen, wozu bereits Ansätze vorliegen.



Die bereits vorhandenen Arbeiten unseres Gebietes betreffen zum grossen Theil die Verhältnisse der Ausscheidung der Halogene bei Einverleibung ihrer Verbindungen, im Zusammenhang damit ferner ihre Zurückhaltung beziehungsweise Ablagerung in den einzelnen Geweben und Organen. Das bezügliche Material ist in der medicinischen, chemischen und biologischen Literatur weit zerstreut und naturgemäss noch sehr unvollständig und widerspruchsvoll. Meine im Folgenden wiedergegebenen Versuchsergebnisse können auch nur den Anspruch machen, einige Beiträge zur Vervollständigung der Grundlagen beizubringen, welche für eine Biochemie und Pharmakologie der Halogenverbindungen unbedingt nöthig sind. Unter den physiologischen Wirkungen des Jods und Broms werden gewöhnlich diejenigen verstanden, welche bei innerer Darreichung ihrer Alkalisalze auftreten; das Jod wird auch als solches in verschiedenartigen Lösungsmitteln äusserlich angewendet. Physiologische resp. toxische Wirkungen der Dämpfe beider Elemente kommen nur als Laboratoriumsschädlichkeiten resp. Gewerbegifte in Frage. Von den organischen Verbindungen der beiden müssen diejenigen zunächst abgetrennt werden, deren physiologische Wirkungen, zum Theil oder sämmtlich, von den soeben genannten principiell verschieden sind und von denen wir wissen, dass sie mehr oder weniger empirisch gegen durchaus andere Krankheitszustände angewendet werden, als die betr. Alkaliverbindungen. Wieweit hier, z. B. bei der Wirkungsweise des Jodoforms und des Bromoforms, Wirkungen abgespaltenen Jods und Broms in den Geweben in Frage kommen, und inwieweit es sich hier um eine gleich tiefgehende Verschiedenheit handelt, wie etwa bei den Wirkungen des Chloroforms einerseits und der Chloralkalien anderseits, darauf resp. auf die hierüber vorliegende Literatur kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Wir gelangen aber zu ähnlich rangirenden jod- und bromhaltigen organischen Verbindungen, wenn wir jetzt damit beginnen, die therapeutisch als „Ersatz der Jod- und Bromalkalien" empfohlenen Körper zu klassificiren. Natürlich wird der Versuch einer solchen Klassificirung immer etwas Willkürliches behalten.

Wir können an erster Stelle setzen die sog. Jod- und Bromeiweisskörper, worunter, wie schon länger bekannt und gleich näher zu erwähnen sein wird, recht verschiedene Dinge verstanden werden; an sie schliessen sich ihre „Spaltungsproducte" in jodhaltigem resp. bromhaltigem Zustande an; an zweiter Stelle stehen halogenhaltige Verbindungen der höheren und niederen Fettsäuren, nämlich halogenirte Neutralfette, Seifen und andere Fettsäureverbindungen. Eine dritte Klasse endlich können wir aus beiden bisher aufgestellten Klassen angehörigen und anderen Verbindungen der Art bilden, dass in ihnen ausser der Eiweiss- resp. Fettcomponente noch eine andere Componente steckt, von der von vornherein eine charakteristische physiologische Wirkung zu erwarten ist, die aber thatsächlich gegenüber dem Verhalten des Halogens zurücktritt.

Um mit den jodhaltigen Eiweisskörpern zu beginnen, so ist die Fähigkeit des nativen Eiweisses lebender Zellen, Jod aufzunehmen, aus ihrem mikrochemischen Verhalten, nämlich der Gelb- bis Bräunlich-



färbung im mikroskopischen Bilde bei Zusatz von Jodlösung zum Präparat sehr lange bekannt. Wohl die erste nähere chemische Prüfung von Producten der Einwirkung von Jod auf Eiweiss war diejenige von Boehm und Berg 1876[1]), welche sich auf in saurer Lösung (es wurde das Auftreten von Jodsäure neben Jodwasserstoff bei der Jodirung beobachtet) erhaltene Producte bezog und zu dem Ergebniss gelangte, dass diesen durch Coagulation, Auswaschen mit Wasser oder Dialyse alles Jod entzogen werden konnte, dass bei ihnen der Eintritt ins Molecül durch Substitution ausgeschlossen war, es sich vielmehr, nach Ansicht der Autoren, nur um mechanisch festgehaltenes Jod handelte. Durch Erwärmen von Casein mit Jod hatten ferner Liebrecht und Roehmann 1894 Stoffe erhalten, an denen sich freies Jod nicht nachweisen liess, die aber Jod beim Behandeln mit Wasser und Alkalien abgeben[2]); ihr „Perjodcasein" enthielt 17,8 pCt. Jod, das nach Auswaschen mit Wasser verbliebene „Jodcasein" noch 5,7 pCt. Beide enthielten leicht abspaltbaren Schwefel, sowie Phosphor. Hopkins[3]) erhielt ähnliche „Additionsprodukte" von Jod und Hühnereiweiss. Es zeigte sich indessen bald, dass bei der Einwirkung der freien Halogene auf Eiweisskörper diese stets verändert werden, und zwar in um so höherem Masse, je dauernder und energischer die Einwirkung sattfindet, insbesondere auch mit steigender Temperatur. Harnack gab an[4]), dass ebenso wie bei der Einwirkung von Permanganat der Schwefel nicht abgespalten, sondern so verändert werde, dass er keine Bleischwärzung mehr gebe; ebenso werde der tyrosinbildende Atomcomplex so verändert, dass er nicht mehr die Millon'sche Reaction liefere. Solche Jodirungs- und Bromirungsproducte haben nach den später zu erwähnenden analoger Methode Hopkins und Pinkus[5]) dargestellt; dieselben gaben weder die Millon'sche noch die Adamkiewicz'sche Probe und stellten Säuren dar, die mit Schwermetallen Salze bilden. Dass es sich hier um „feste Bindung" mit Eintritt des Jods ins Molecül handelt, erwähnt Blum[6]) in seiner ersten Mittheilung über künstliche Jodeiweisse, welche zu den in den Organismen natürlich vorkommenden organischen Jodverbindungen Analogie zeigen. Aehnliche Producte haben für pharmaceutische Zwecke Renault und Lepinois[7]) zu erzeugen versucht. Hofmeister[8]) hat zuerst den Vorgängen bei der Eiweissjodirung systematisch näherzukommen unternommen, indem er krystallisirtes Eiweiss anwendete. Ueber die Schicksale, welche das Eiweiss dabei erfährt, die dabei auftretenden Jodirungs- und Spaltungsproducte hat in seinem Laboratorium C. H. L. Schmidt[9]) eine

1) Arch. f. exp. Pathol. 1876. Bd. 5. S. 329.
2) Berichte. 1894. Bd. 30. S. 1824; sowie Patentschrift.
3) Ebenda. 1894. Bd. 30. S. 1860.
4) Ebenda. Bd. 31. S. 1938.
5) Ebenda. S. 1312.
6) Münch. med. Wochenschr. 1896. No. 45.
7) Journ. de pharm. et de chim. 1897. Bd. 5. p. 561.
8) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1897. Bd. 24. S. 159.
9) Ebenda. Bd. 26—28 u. Bd. 34. S. 194; Bd. 37. S. 350; s. auch Arch. internat. de pharmacodynamie. Bd. 9. S. 107.

längere Reihe von Untersuchungen angestellt. Dieselben betreffen stets die Producte der wenn auch im Detail verschiedenen, so doch im Wesen ganz analogen Methoden, welche sowohl von Hopkins und Pinkus, wie auch von Hofmeister und von Blum und Vaubel[1]) eingeschlagen worden sind, um die festgebundene Aufnahme einer maximalen Jodmenge zu erreichen, die für die einzelnen Eiweisskörper sich als bestimmt gegeben erwies. Das nascirende Jod entzieht dem Eiweiss Wasserstoff und bildet mit ihm zum Theil überschüssigen Jodwasserstoff, welcher die weitere Jodeinwirkung verhindert, wenn er nicht weggeschafft oder durch Alkali neutralisirt wird. Es tritt bei der weiteren Einwirkung eine partielle Hydrolyse des Eiweisskörpers ein, wobei nach Schmidt der Tyrosincomplex oxydirt (JH-Bildung) und abgespalten wird, weiterhin noch Perjodbrenzkatechin, Alanin, schliesslich Milchsäure, Jodoform und Ameisensäure entstehen. Weiteren Aufschluss über die jodbindende Gruppe der Eiweisskörper hat später Oswald[2]) angestellt, indem er Verdauungsproducte jodirte und die Jodaufnahmefähigkeit von Eiweisskörpern mit der Menge des aus ihnen erhaltbaren Tyrosins verglich. Er hielt nicht das letztere, sondern Phenylalanin für die jodbindende Gruppe. Die Bestrebungen, durch die Untersuchung der Jodirungsproducte Näheres über den Aufbau des Eiweissmolecüls zu erfahren, sind inzwischen gegenüber den glänzenden Ergebnissen der Isolirung der Hydrolysirungsproducte mittels der Fischer'schen Estermethode zurückgetreten. Von der Fortführung dieser Arbeiten und des Studiums der Polymerisirungsproducte dürfte umgekehrt erst Förderung der Vorgänge bei der Jodirung zu erwarten sein. Dass es sich keineswegs um einfache Verhältnisse handelt, geht schon aus den Angaben von Blum und Vaubel[3]) hervor, wonach, wenn man nach ihrer Methode hergestelltes Halogeneiweiss (die Methode besteht wesentlich in der Gegenwart von Natriumbicarbonat beim Jodiren, nachherigem abwechselnden Lösen in schwacher Lauge und Wiederfällen mit Essigsäure, sie ist analog auch zur Bromirung anzuwenden) 1 Stunde lang in wässeriger Suspension einem Druck von 5—6 Atmosphären aussetzt, der grösste Theil des Halogens abgespalten und die Fähigkeit, die Millon'sche Reaction zu geben, wieder hergestellt wird; dass ferner bei Einwirkung starker Alkalien zwei Fractionen erhalten wurden, von denen die eine 14 pCt. Jod und keinen Schwefel enthielt, die andere 3,3 pCt. Jod, daneben Schwefel enthielt, aber keine Millon'sche Reaction gab. Letztere wird als der eigentliche, das Jod fest gebunden enthaltende „Kern“ bezeichnet.

Es handelt sich wie selbstverständlich je nach dem Ausgangsmaterial und der Jodirungsmethode, insbesondere auch nach der Temperatur, bei welcher die Jodeinwirkung stattfand, um sehr verschiedene Produkte, die alle als „Jodeiweiss“ im Sinne Hofmeister's bezeichnet werden können, und die auch in ihrer physiologischen Wirksamkeit verschieden sind, insofern sie, wie dies von Blum, Oswald u. A. geschehen ist, mit den

1) Journ. f. prakt. Chemie. Bd. 57.
2) Hofmeister's Beiträge. 1903. Bd. 3. S. 391 und 514.
3) Journ. f. prakt. Chemie. Bd. 57. S. 365.



in der Schilddrüse natürlich enthaltenen Jodeiweisskörpern oder jodhaltigen Colloiden verglichen wurden, denen wie bekannt ganz specifische Wirkungen, und insofern sie als inneres Secret jenes Organs zu gelten haben, bestimmte Functionen zukommen. Es wird hierauf weiter unten zurückzukommen sein.

Erst recht verschieden sind die von Fabriken hergestellten und zum Theil als Heilmittel in den Handel gebrachten „Jodeiweisse". Die Mehrzahl derselben enthält einen grösseren oder geringeren Theil des Jods nicht, wie es der Hofmeister'schen Bezeichnung entsprechen soll, durch Substitution ins Molecül oder Abspaltungsproducte desselben eingetreten, sondern im Sinne der älteren Arbeiten „locker" gebunden; d. h. im Beginne des von Hofmeister und Schmidt näher untersuchten Processes entstandene Jodwasserstoffsäure bildet mit basischen Atomgruppen des Eiweisses salzartige elektrolytischer Dissociation unterworfene Bindungen; ganz besonders aber handelt es sich wohl um Adsorptionsverbindungen der HJ und des freien Jodes. Dieselben können so „fest" sein, dass nicht nur durch Anwendung der Lösungsmittel für freies Jod nichts davon entfernt werden kann, sondern auch die Abtrennung desselben durch freies Alkali nicht ohne chemische Veränderung des Eiweisses, speciell Einwirkung auf den schwefelhaltigen Complex erfolgen kann. Offenbar ist dies bei der „Reinigung" der Jodeiweisse nach den oben erwähnten Methoden regelmässig der Fall. Da eben diese „Reinigung", bei welcher ein grosser Theil des ursprünglich angewendeten Jods als Jodalkali wieder herausgeht, unterblieben ist, zeigen die in Rede stehenden Präparate Gehalt an lockergebundenem Schwefel, geben zum Theil neben der Biuret- auch die Millon'sche Reaction, enthalten also im Gegensatz zu den durch Jodirung bis zu grösstmöglicher Substitution und wiederholte Lösung und Wiederfällung erhaltenen Producten noch mehr oder weniger nicht denaturirtes Eiweiss. Ein Theil ist stets tiefergreifend verändert, und zwar entsprechend dem neben dem „lockergebundenen" stets vorhandenen Gehalte an festergebundenem Jod. Alles was hiermit über Jodeiweisspräparate des Laboratoriums und des Handels gesagt ist, gilt auch für die Bromeiweisspräparate, hinsichtlich deren die wissenschaftliche Literatur übrigens sehr spärliche Angaben enthält. Dasselbe gilt für die Producte der Einwirkung von freiem Chlor und Fluor auf Eiweiss. Was das Chlor betrifft, so hat Ehrenfeld[1]) Producte aus den verschiedensten Eiweisskörpern durch seine (gleichzeitig stark oxydirende!) Einwirkung erhalten, welche von 4,8 bis zu 13,6 pCt. Chlor festgebunden enthielten, keinen Schwefel, und nicht mehr die Millon'sche, wohl aber noch die Biuret- und Xanthoproteïnreaction gaben. Für die besonders chlorreichen Chlorirungsproducte des Caseins erscheint die theilweise Alkohollöslichkeit bemerkenswerth.

Zu den theils festgebundenes resp. substituirtes, theils locker gebundenes bezw. adsorbirtes Brom oder Jod (letzteres meist in überwiegender Menge) enthaltenden Handelsproducten gehört offenbar das

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 1901. Bd. 32. S. 467 (mit Habermann); 1902. Bd. 34. S. 566.



Jodcasein und Perjodcasein von Liebrecht und Roehmann; es gehören hierher die sog. Eigone der Fabrik Helfenberg bei Dresden, welche seit einer vor längeren Jahren von Harnack und Vaubel erfolgten Auseinandersetzung mit Dieterich von der Firma geradezu als jodwasserstoffsaures resp. bromwasserstoffsaures Albumin bezeichnet werden. (Es ist das deswegen nicht ganz zutreffend, weil auch etwas Jod festgebunden oder substituirt enthalten ist, nach Mosse und Neuberg $1^1/_4$ pCt.) Modificationen derselben sind das Jod- und Bromeigonnatrium (durch Behandlung mit Alkali wasserlöslich gemacht), sowie die Peptoeigone, jodirte Verdauungsproducte von Handelsalbumin. Es gehören ferner hierher Dr. Klopfer's Jod- und Bromglidine, erhalten durch Einwirkung von Jod auf das lecithinhaltige Weizeneiweiss Glidine, unter Oxydation der sich bildenden Jodwasserstoffsäure zu Jod. Analog ist die Bromglidine[1]). Während Jod- und Bromeigon stark sauer auf Lakmus reagiren und zur Neutralisirung ihrer wässerigen Aufschwemmung bei Lakmus oder Congoroth als Indicator einer grösseren Menge freien Alkalis bedürfen, ist bei Bromglidine von vornherein neutrale Reaction vorhanden, bei Jodglidine erfolgt Umschlagen der schwachen Röthung des Lakmus, resp. Wiederlösung des eben violett niedergeschlagenen Congofarbstoffes mit rother Farbe bei Zusatz des ersten Tropfens $^1/_{10}$ n-NaOH. Bei Anwendung von Phenolphthalein als Indicator ist an der beim Schütteln allmählich immer wieder erfolgenden Entfärbung bei allen diesen Präparaten das Vorhandensein von JH, welche (analog der HCl des Magens durch das eingebrachte Eiweiss bezw. dessen Verdauungsproducte) locker gebunden bezw. adsorbirt ist, leicht constatirbar; indessen ist auf diese Weise ihre Menge wegen der mit in Action tretenden aus dem Eiweiss stammenden Ionen nicht bestimmbar. Es gehören noch hierher von neueren Handelsproducten das Jodtropon (Mülheim) und das Jodalbin (Parke und Davis).

Als Producte, welche anscheinend alles Jod und Brom „festgebunden“ (oder vielleicht nur besonders fest adsorbirt?) enthalten, sind weiterhin Jodalbacid bezw. Bromalbacid, Chloralbacid und Fluoralbacid zu nennen, welche nach den Patentschriften (Gans in Frankfurt a. M.) durch Umgebung der Anode mit Eiweiss bei der Elektrolyse der betreffenden Halogensalzlösungen erhalten werden. Es sind pulverförmige Producte, welche wasserlöslich sind und eine ihrem anscheinenden Charakter als Säureproteine entsprechende stark alkalische Reaction der Lösung auf Lakmus aufweisen. Nach Angabe der Fabrik sollen sie den bei der Herstellung der Halogeneiweisse nach Vaubel usw. entstehenden, die Halogene festgebunden enthaltenden Kernen entsprechen.

Erwähnt werden muss schliesslich die in Frankreich in Gestalt einer Jodammonium enthaltenden Lösung in den Handel gebrachte „Jodomaisine“, welche das wasser- und alkohollösliche (siehe oben über das Chlorirungsproduct des Caseins) Jodirungsproduct eines Eiweisskörpers des

1) Dass in diesen Präparaten nicht nur substituirtes, sondern auch „locker gebundenes“ resp. adsorbirtes Halogen vorhanden ist, habe ich selbst bereits ausdrücklich erwähnt — Deutsche med. Wochenschr. 1908, S. 1884 —, worauf ich neueren Angaben gegenüber hinweisen möchte.



Maismehles darstellen soll, die nicht weniger als 44,68 pCt. Jod enthalten, daneben aber ausser der Biuret- die Millon'sche Reaction geben soll [Vaudin, Donard und Labbé][1]).

Das neuestens bei uns eingeführte Jodomenin [Busch u. Gumpert[2])] kann nicht als reine organische Halogenverbindung in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen werden, da es durch Einwirkung von Wismuttrijodid auf Eiweiss erhalten wird; wenn es auch als Jodpräparat empfohlen wird und die mit den angewendeten Dosen eingeführten Wismutmengen gering sind, so scheint es mir doch principiell in die zweite Abtheilung nach der anfangs gegebenen Classification zu gehören, in welcher entweder die Natur der Jodverbindung an sich oder ein besonderer Bestandtheil derselben eine abweichende Wirkung bedingt oder erwarten lässt. Ausser dem Jodoform und seinen Ersatzproducten wie Europhen, Airol u. s. w. gehört auch das Jodol hierher, das Novojodin, kurz alle Producte, deren Anwendungsgebiet die äussere antiseptische Jodwirkung ist.

Dagegen werden der therapeutischen Wirkung des Jods als solchen wegen dem Körper einverleibt Adsorptions- und chemische Verbindungen desselben mit Fetten und ihren Derivaten.

Dass Fette aus Jodlösungen Jod entnehmen und in einer für ihre Zusammensetzung charakteristischen Menge (Huebl's Jodzahl) addiren, war längst bekannt, als Winternitz[3]) ein gegen Licht und Wärme beständiges Jodchloradditionsproduct durch Behandlung von Fetten mit Jodmonochlorid erhielt und als Jodipin in die Therapie einführte. Dasselbe wird schon durch die schwächsten wässerigen Sodalösungen, die keinerlei Verseifung herbeiführen, gespalten. Ein chlorfreies Jodfett findet sich in der französischen pharmaceutischen Literatur unter der Bezeichnung Lipiodol erwähnt.

Natürlich können die Halogene durch Substitution in Fettsäuremolecüle eintreten und aus den so gebildeten Substitutionsproducten wasserunlösliche Glyceride, wasserlösliche Alkaliseifen und schwerlösliche Erdalkaliseifen gebildet werden. Zu den letztgenannten gehört das Sajodin (Emil Fischer, Elberfelder Farbfabriken), welches die Kalkseife der durch Einwirkung von Jod auf Erucasäure erhaltenen Monojodbehensäure darstellt. Das analoge Brompräparat, das Sabromin, stellt dagegen die Kalkseife der Dibrombehensäure dar.

Eine jodsubstituirte niedere Fettsäure ist in einem der neuesten als Jodmedication empfohlenen Präparate enthalten, nämlich die Isovaleriansäure im Jodival (Knoll & Co.), welches Jodisovalerianylharnstoff darstellt. Ihm analog ist das Bromural gleich Bromisovalerianylharnstoff, dem unter Zurücktreten der allgemein sedativen und depressiven Bromwirkung geradezu der Charakter eines Schlafmittels zukommt.

Da hierbei neben oder statt des Broms andere Atomgruppen betheiligt sind, gehört der Körper offenbar in unsere zweite Hauptkategorie.

Wir haben Halogen-Additions- und Substitutionsproducte der Eiweisskörper und Fette erwähnt. So muss der Vollständigkeit halber erwähnt

1) Bulletin général de thérap. 1906. Bd. 151. p. 22.

2) Therap. der Gegenwart. 1908. S. 186.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 1897. Bd. 24. S. 425.



werden, dass Grélot darauf hingewiesen hat[1]), dass Jod auch von Kohlenhydraten, wie Zucker- und Gummiarten, unter Ueberführung in Jodwasserstoff adsorbirt resp. addirt werden kann.

2. Resorption und Ausscheidung organischer Jodverbindungen.[2])

Speciell die Fähigkeit von colloiden und lipoiden Substanzen adsorbirt zu werden, muss für die sämmtlichen Halogene resp. ihre Wasserstoffsäuren und Salze von principieller Bedeutung sein für die Vorgänge, welche nach ihrer Einbringung in den thierischen oder menschlichen Magendarmcanal stattfinden. Hier sind zu unterscheiden ihre Resorption, ihre Ausscheidung, endlich ihre Retention und Ablagerung in bestimmten Organen. Ueber alles dies finden sich weit in der Literatur verstreut meist vereinzelte Angaben. Die meisten, bekanntesten und wichtigsten betreffen die Verhältnisse nach Aufnahme der Alkalisalze, besonders der Jodalkalien. Es ist bekannt, dass nach Aufnahme der letzteren freies Jod im Mundspeichel binnen wenigen Minuten nachweisbar sein kann. Es beweist dies ganz bestimmt, dass Jod so schnell resorbirt werden muss, dass die Jodalkalilösung unmöglich bereits in den Darm gelangt sein kann. Es ist dies deshalb wichtig, weil v. Mering[3]) beim Hunde mit abgebundenen Magen keine Resorption von Jod aus demselben constatirt und geglaubt hatte, daraus einen entsprechenden Schluss auf den Menschen ziehen zu können. Dem ist neuerdings besonders Otto[4]) entgegengetreten, indem er zeigte, dass, ganz abgesehen von den Bedenken gegen die bei v. Mering eingehaltenen abnormen Versuchsbedingungen, sich direct zeigen lässt, dass die Jodalkalien vom Magen des Meerschweinchens und Kaninchens, bei denen die Wandverhältnisse des ganzen Intestinaltractes den menschlichen viel näher stehen, bedeutend leichter resorbirt werden als bei Katze und Hund, wo dies allerdings nur in geringem Maasse der Fall ist. Das erste Auftreten der Jodreaction im Speichel hatte schon vorher A. Boehm in einer bei Fleischer in Erlangen angefertigten Dissertation[5]) als Zeichen des Beginnes der Jodalkaliresorption im Magen genommen, mit dem besonderen Versuchsplan, etwaige modificirende Einflüsse im Magen anwesender Speisen und Getränke zu eruiren, — allerdings ohne wesentliche Ergebnisse. Es sei betont, dass es sich meines Erachtens hier überhaupt um eine wesentliche Lücke in der biochemischen und pharmakologischen Literatur handelt, indem die sicher äusserst mannigfachen und verwickelten Einwirkungen der in den Intestinaltract aufgenommenen Nahrungs- und Getränkebestandtheile auf eingeführte Arzneistoffe und vice versa — durch

1) Journal de pharmacie et de chimie. 1906. Bd. 24. S. 154.

2) Als diese Arbeit bereits abgeschlossen war, erschien im vorigen Heft dieser Zeitschrift (S. 125) die Arbeit von Bröking über Jodausscheidung. So war es leider nicht mehr möglich, ausführlich auf die vielfachen Berührungspunkte in derselben einzugehen.

3) Klinisches Jahrbuch. Bd. 7. H. 3. 1899.

4) Archiv f. Verdauungskrankh. Bd. 8. S. 427.

5) 1895.



Lösung, Adsorption und chemische Reactionen — kaum systematisch untersucht worden sind. Es liegen zwar die empirischen Empfehlungen der Praxis vor, diese und jene Medicamente vor der Mahlzeit, mit der Mahlzeit oder nach der Mahlzeit zu nehmen, indessen fehlt es zumeist an einer genauen wissenschaftlichen Begründung; man hat den Eindruck, dass allgemeine Vorstellungen von der gegenseitigen Ausfällung von Eiweiss und Metallsalz, von Resorptionsverlangsamung oder Beschleunigung maassgebend sind, aber ohne experimentelle Durchprüfung in jedem einzelnen Falle.

Für die Jodresorption liegt in dieser Richtung eine interessante Angabe vor in der Arbeit über die Resorption der Jodalkalien, welche augenblicklich als grundlegend angesehen werden kann, von Anten aus Heffter's Berner Laboratorium[1]). Derselbe wies nach, dass nach einmaliger 0,5 g-Dose das Ausscheidungsmaximum in der zweiten Stunde nach der Einnahme liegt, dass die Dauer der Ausscheidung etwa 40 Stunden beträgt und dass die mittlere ausgeschiedene Menge 76 pCt. der aufgenommenen beträgt. Dass in letzterer Beziehung die Schwankungen nach Individualität ausserordentlich gross sind, ist auch neuerlich nochmals von Heffter[2]) betont worden. Von dem wahrscheinlichen Zusammenhang dieses Verhaltens mit der Speicherung in den Organen wird unten noch die Rede sein. In den Anten'schen Versuchen wurde nun ferner gefunden, dass bei wiederholten Gaben die ausgeschiedene Gesammtmenge grösser wird, die Ausscheidungsdauer länger. Endlich fand sich, was mit Rücksicht auf die oben erörterte Frage wichtig ist, dass ein gleichzeitig mit dem Jodalkali genossenes Mucilaginosum wie Gummi arabicum die Resorption verzögerte, derart, dass das Maximum der Ausscheidung statt nach 2, erst nach 3 Stunden eintrat. Dagegen beschleunigte und vermehrte die Aufnahme von Chlornatrium und Kaliumnitrit (welches ja bei saurer Reaction HJ freimachen kann) die Ausscheidung. Die Aufnahme von Natriumbicarbonat hatte dagegen keinen Einfluss und verhindert auch den bei Aufnahme grosser Dosen auftretenden Jodschnupfen nicht. Wir werden auf die über die Beziehungen des Jodismus zur Art der Jodresorption geäusserten Vorstellungen weiter unten zurückkommen.

Dass das Maximum der Jodausscheidung in die ersten beiden Stunden fällt, hat auch Witt[3]) bestätigt; derselbe fand ferner, dass bei länger dauernder Jodalkaligabe vom zweiten Tage an eine regelmässige periodische Steigerung in den Vormittagsstunden zu erkennen ist, ebenso wie das mit vielen andern im Harn zur Ausscheidung gelangenden Stoffen der Fall ist.

Weitere Angaben finden sich in einer Veröffentlichung von Singer[4]), welche wesentlich den Vergleich der Jodausscheidung bei Verabreichung von Jodalkali und von Jodipin, und zwar letzteres auch innerlich, im Auge hat.

1) Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 1903. Bd. 48. S. 331.

2) Med. Klinik. 1910. S. 299.

3) Dissert. Greifswald 1905.

4) Zeitschr. f. klin. Med. 1905. Bd. 52. Heft 5/6.



Es wurde danach von dem als Jodkali verabreichten Jod durchschnittlich 78,5 pCt. ausgeschieden, von dem als Jodipin verabreichten 58,5 pCt.; der Rest soll wesentlich als Jodfett abgelagert werden (s. weiter unten). Die Schwankungen in der Ausscheidungsgrösse sollen beim Jodipin grösser sein als beim Jodkali, und zwar soll die Ausscheidung um so grösser sein, je grösser die Muskelarbeitsleistung resp. der „Fetthunger“ des betreffenden Individuums ist. In der Ruhe wird weniger Jod ausgeschieden, mehr mit Fett abgelagert. Die Beendigung der Jodausscheidung sah Singer bei JK binnen höchstens 60 Stunden, wogegen sie bei Jodipin $4^1/_2$ bis 5 Tage anhielt. Beim JK waren in den ersten 12 Stunden schon 83 pCt. des Jods ausgeschieden, beim Jodipin verläuft die Ausscheidung sehr protrahirt. Noch protrahirter ist natürlich, wie aus den Arbeiten verschiedener Autoren hervorgeht, die Ausscheidung bei der subcutanen Injection von Jodipin, da hier erst allmähliche Resorption des so geschaffenen Jodfettdepots stattfinden muss (siehe übrigens weiter unten).

Ueber die Resorption und Ausscheidung des Jods bei der Verabreichung von Jodeiweisspräparaten der verschiedenen Art fehlt es sehr an quantitativen Daten in der Literatur. Meist begnügen sich die Autoren mit der Angabe, dass und wie lange Jod im Harn nachzuweisen gewesen sei und ob die Jodreaction stark gewesen sei oder nicht. Dass die Färbung des zum Ausschütteln verwendeten Chloroforms nach Zusatz von Nitritschwefelsäure oder rauchender Salpetersäure keinen sicheren Anhalt für quantitative Schätzung des Jods im Harn abgiebt, ist bekannt und liegt an der Entstehung fester organischer Jodverbindungen, theils schon im Stoffwechsel, theils erst im Harn, dessen Jodbindungsvermögen u. A. von Vitale[1]), der es auf die Harnsäure bezieht, von Coronedi und Manfredi, welche nach Eingabe von Jodöl an Thiere Jodoleinsäure im Harn fanden, und von Schürhoff[2]) näher untersucht worden ist; letzterer zeigte, dass selbst nachträglich als JK dem Harn zugesetztes Jod nur nach Veraschung desselben wiedergefunden werden kann. Diese Verhältnisse dürften zur Erklärung mancher widerspruchsvoller Angaben herangezogen werden müssen[3]). So wenn Geyer und Welander[4]) auf Grund lediglich qualitativer Schätzung am Harn (die Welander von einem Apotheker ausführen liess) zu der Ueberzeugung gelangen, dass nach Aufnahme von Jodalbacid nur unvollständige Resorption des Jods stattfinde und der grössere Theil mit den Fäces (die sie gar nicht untersucht haben) verloren gehe. Jodalbacid enthält, wie oben erwähnt wurde, das Jod relativ fest gebunden; nun liegt für seine aus krystallisirten Eiweisskörpern hergestellten Jodeiweisse mit nur substituirtem Jod die Angabe von Hofmeister[5]) vor, dass bei Verabreichung per os an Kaninchen (in Gaben von 3 g) bereits nach einigen Stunden Ausscheidung von Jodalkalien im Harn einsetzte und 1 bis 2 Tage persistirte.

Ich habe 1907[6]) die Ausscheidung des Jods bei Darreichung von

1) Annali di farmacoterapia. 1898. No. 2.

2) Archives internat. de pharmacodynamie. 1905. Bd. 14. S. 427.

3) Freilich ist dem neuestens Harnack (Arch. int. de pharmacodynamie. 1910) entgegengetreten.

4) Arch. f. Dermatol. 1901. Bd. 57. S. 63.

5) A. a. O.

6) Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 1490.



Jodglidine (s. oben) verfolgt und gefunden, dass dieselbe auch in den ersten Stunden einsetzte, aber langsamer anstieg, als beim Jodkali, derart, dass das Maximum erst in den zweiten 12 Stunden erreicht wurde[1]); die Dauer der Ausscheidung war trotzdem nicht länger als bei Jodkali, weder nach einmaliger noch nach Tagelang fortgesetzten Gaben. Das Verhältniss der ausgeschiedenen zu der gegebenen Jodmenge war in den von mir angeführten Versuchen am Menschen wie beim Thier ein sehr vollständiges, die Retention sehr gering; es ist das natürlich ebenso wie bei den Jodalkalien, wo solches auch vorkommt (s. Heffter a. a. O.) individuell verschieden. So habe ich denn auch zum Theil abweichende Ziffern in seitdem wiederholt mit Jodglidine angestellten Versuchen erhalten: oft wurde wieder nahe 100 pCt., manchmal nur die Hälfte und selbst bis zu 30 pCt. herab des gereichten Jods im Harn (natürlich immer wieder nach Veraschung!) wiedergefunden. Constant durch alle Ergebnisse geht indessen die Erscheinung, dass das Maximum der Ausscheidung gegenüber den Jodalkalien verspätet, die Dauer der Ausscheidung dagegen nicht oder wenig verlängert ist. Ich habe im Anschluss hieran auch die Jodausscheidung bei Verabreichung von Jodalbacid, sowie von nach Blum und Vaubel selbst hergestelltem Jodeiweiss mit nur substituirtem Jod verfolgt. Die Lösung des letzteren erfolgte mit ziemlich starker NaOH, die Fällung durch Neutralisation mit Essigsäure. Der Concentration der NaOH ist es offenbar zuzuschreiben, dass aus nativem Hühneralbumin Präparate von durchgehends 3,5 pCt. Jodgehalt erhalten wurden, demjenigen des festjodirten „Kerns" entsprechend.

Beispiele:

S. erhält um 7 Uhr Morgens 2 g Jodglidine mit 188 mg Jod.

		Entleerte Harnmengen		mit mg Jod	= pM
bis 9	Uhr	. . . .	380 ccm	7,62	0,020
„ 10	„	. . . .	150 „	9,65	0,064
„ 1	„	. . . .	125 „	12,70	0,100
„ 2	„	. . . .	165 „	6,35	0,039
„ 4	„	. . . .	140 „	4,19	0,030
„ 6	„	. . . .	125 „	3,56	0,028
„ 7	„	Abends	100 „	2,54	0,025
„ 10	„	„	250 „	6,35	0,025
„ 7	„	Morg. d. nächst. Tag.	450 „	11,43	0,025
„ 9	„	„	250 „	6,35	0,025
„ 10	„	Abends	900 „	9,00	0,010
„ 7	„	Morgens des 3. Tages	630 „	Spur	—
			Summe	79,74	= 42,4 pCt. d. aufgen.

Derselbe erhält Morgens 7 Uhr 2 g Jodeiweiss aus Eieralbumin mit 70 mg festgebundenem Jod.

1) Es ist die Richtigkeit meiner Zahlen von Fischl (Arch. f. Dermatologie. 1909. Bd. 96. S. 273) angezweifelt worden, wie sich herausgestellt hat auf Grund eines Druckfehlers sowie eines Missverständnisses der Berechnungweise der Stundendurchschnitte.



Entleerte Harnmengen				mit mg Jod	= pM
bis	$8^1/_2$	Uhr	175 ccm	Spur	—
„	10	„	100 „	2	0,020
„	11	„	100 „	1,8	0,018
„	2	„	200 „	12	0,060
„	$4^1/_2$	„	150 „	3,6	0,024
„	6	„	100 „	3,6	0,036
„	7	„ Abends	50 „	1	0,020
„	$9^1/_2$	„ „	200 „	3,6	0,018
„	7	„ Morg. d. näch. T.	600 „	12	0,020
„	9	„ „	200 „	2,4	0,012
„	12	„ Mittags	400 „	2,4	0,006
„	10	„ Abends	500 „	2,5	0,005
„	7	„ Morg. d. 3. Tages	500 „	Spur	—
			Summa	46,9 = 69 pCt. des gereicht.	

Derselbe erhält Morgens 7 Uhr 2 g Jodalbacid mit 91,6 mg Jod.

Entleerte Harnmengen				mit mg Jod	= pM
bis	9	Uhr	300 ccm	Spur	—
„	$11^1/_2$	„	220 „	4,5	0,022
„	1	„	150 „	12	0,080
„	2	„	100 „	8	0,080
„	$4^1/_2$	„	100 „	10	0,100
„	7	„ Abends	230 „	16	0,069
„	10	„ „	100 „	7,1	0,071
„	7	„ Morg. d. näch. T.	400 „	8,0	0,020
„	10	„ Abends	1000 „	5	0,005
„	7	„ Morgens	710 „	Spur	—
			Summe	70,6 = 77,1 pCt. d. gereicht.	

Von den zur Klasse der Jodfette gehörigen Präparaten liegen über die Resorption resp. Jodausscheidung Angaben von Winternitz[1]), Lesser[2]) und Singer (s. oben), sowie die Dissertationen von Rosenthal[3]) und von Peters[4]) vor, aus denen sämmtlich hervorgeht, dass schon bei Darreichung per os die Ausscheidung ganz unvergleichlich langsamer eintritt und in protrahirterer Weise erfolgt als bei Jodalkalien und Jodeiweisskörpern. Winternitz gab einem Hunde binnen zwei Tagen 62 g von ihm selbst hergestellten 0,66 proc. Jodschweinefettes, mit also zusammen 0,4 g Jod.

14 Tage später waren enthalten in 200 ccm Harn 3,1 mg Jod
16 „ „ „ „ „ 359 „ „ 9,7 „ „
18 „ „ „ „ „ 450 „ „ 8,5 „ „

noch nach 30 Tagen war deutlich Jod im Harn nachweisbar.

1) Zeitschr.. f. physiol. Chem. 1898. Bd. 24. S. 425.
2) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 64. S. 1.
3) Würzburg 1899.
4) Giessen 1905; auch Arch. de Pharmacodyn. 1905. Bd. 15. S. 189.



Nach allen Angaben tritt allerdings beim Einnehmen von Jodipin im Speichel und im Harn sehr bald als Alkalisalz nachweisbares Jod auf; die Resorptionscurve scheint auch relativ steil anzusteigen, wogegen die Ausscheidung äusserst protrahirt ist. Die Resorption und Ausscheidung betrifft dabei immer nur einen kleineren Theil des gesammten gereichten Jodes; hieran ist nicht nur theilweise Aufspeicherung, sondern, im Gegensatz zu fast allen sonst in Betracht kommenden organischen Jodverbindungen, auch Verlust mit den Fäces betheiligt, entsprechend der individuell und je nach physiologischen und pathologischen Bedingungen sehr verschieden vollständigen Resorption von Neutralfetten aus dem Darmcanal.

Noch langsamer und unvollständiger ist die Resorption bei intramusculär abgelagertem Jodfett, wie es bei den üblichen Jodipininjectionen deponirt wird. Nach Peters durchdringt das Jodfett langsam die umliegenden Gewebe und zerfällt in unregelmässigem Gange unter Jodalkalibildung. Manchmal soll es garnicht zur Resorption gelangen. Günstiger liegen offenbar die Verhältnisse bei jodfettsauren Salzen, obwohl nach Hattori[1]) allgemein Seifen (Natriumoleat) in abgebundenen Darmschlingen schlechter resorbirt werden sollen, als freie Fettsäuren. Erdalkaliseifen werden natürlich langsamer resorbirt werden, als Alkaliseifen.

Abderhalden und Kautzsch[2]) verglichen die Jodausscheidung nach einmaligen Gaben von Jodkali und Sajodin bei demselben Hund:

Derselbe schied aus nach 2 g Jodkali im Harn:

nach	8	Stunden	0,4	g Jodkali
„ weiteren	15	„	0,9	„ „
„ „	8	„	0,15	„ „
zusammen in	31	Stunden	1,45	g Jodkali.

In einem anderen Versuch nach 2 g Jodkali:

nach	21	Stunden	1,0	g Jodkali
„ weiteren	24	„	0,35	„ „
„ „	28	„	0,11	„ „
„ „	20	„	0,03	„ „
zusammen in	4	Tagen	1,49	g Jodkali.

Dagegen fanden sich auf 5,8 g Sajodin (mit ebensoviel Jod wie in 2 g JK im Harn):

nach	22	Stunden	0,15	g Jod
„ weiteren	24	„	0,344	„ „
„ „	24	„	0,115	„ „
„ „	24	„	0,084	„ „
„ „	24	„	0,03	„ „
„ „	24	„	0,004	„ „
zusammen in	6	Tagen	0,727	g Jod

also soviel wie in 2,8 g Sajodin enthalten.

1) Dissertat. Greifswald 1905.

2) Zeitschr. f. exp. Patholog. u. Therap. 1907. Bd. 4. S. 716.



Endlich erhielt derselbe Hund wieder 5,8 g Sajodin und schied binnen 48 Stunden 0,49 g Jod im Harn ab.

Schneller als hier scheint nach den Angaben von v. Eeckhout[1]) die Resorption und Jodausscheidung beim Jodival (Jod-Isovalerianylharnstoff, s. oben) zu erfolgen.

v. Eeckhout gab einem Kaninchen 0,5 g Jodival mit einem Gehalt von 0,235 g Jod. Es fanden sich im Harn:

der ersten	24	Stunden	0,1002 g Jod
„ zweiten	24	„	0,1262 „ „
		zusammen	0,2262 g Jod

also binnen zwei Tagen der allergrösste Theil! In anderen Versuchen war nach 5—6 Tagen jede Spur Jod aus dem Harne geschwunden.

Fassen wir die in diesem Abschnitte wiedergegebenen eigenen und fremden Befunde zusammen, so ergiebt sich, dass die Dauer der Jodausscheidung bei der Mehrzahl der betrachteten organischen Jodverbindungen nicht wesentlich diejenige der Jodalkalien übertrifft, welche im wesentlichen binnen 48 Stunden beendet ist. Bei der wenig wasserlöslichen Jodfettsäuren-Kalkseife kann sich die Ausscheidung beträchtlicherer Jodmengen auf 4 Tage und mehr hinziehen; bei den Jodneutralfetten ist sie äusserst protrahirt. Bei allen organischen Jodverbindungen ist das Maximum der Ausscheidung gegen die Jodalkalien, wo es schon in die zweite Stunde fällt, hinausgeschoben. Es kann bei den Jodeiweisspräparaten, und zwar sowohl bei den das Jod in fester, wie den dasselbe z. Th. in lockerer Verbindung enthaltenden, bis in die zweiten 12 Stunden, bei den Jodfettsäuren führenden Präparaten in die zweiten 24 Stunden verzögern. Die Vollständigkeit der Ausscheidung des eingeführten Jod scheint, unabhängig von der Art des Präparates, vor allem von dem individuellen Verhalten des betreffenden Thieres abhängig zu sein.

3. Zum Resorptionsmechanismus organischer Jodverbindungen.

Die Verschiedenheiten im ersten Auftreten, im Verlauf und in der Dauer der Jodausscheidung bei der innerlichen Gabe der verschiedenen organischen Jodpräparate müssen durch die Form, in welcher das betreffende Präparat resorbirt wird, die Geschwindigkeit der Resorption, das Maass, in welchem Jod im Körper zurückgehalten wird, endlich die Vorgänge bei der Ausscheidung durch die Nieren erklärt werden.

Wird Jod in Gestalt von Jodalkalien gegeben, so wird es als solches, d. h. bei der Tendenz des Organismus zur Erhaltung des osmotischen Gleichgewichtes und bei der weitgehenden Dissociation der Körperelektrolyten, in Ionenform resorbirt werden und circuliren. In gleicher Gestalt,

1) Arch. f. exp. Patholog. 1907. Bd. 57. S. 338.

als Jodalkali, wird es auch im Harn ausgeschieden, und zwar, wie wir gesehen haben, in individuell sehr verschiedener Vollständigkeit. Das nicht ausgeschiedene wird retinirt, — wie und, wo wird Gegenstand des nächsten Paragraphen sein.

Aber auch bei Darreichung von Jod in organisch gebundener Form erfolgt die Ausscheidung im Harn stets in ganz überwiegendem Maasse als Jodalkali; nach Jodeigonnatrium fanden Mosse und Neuberg[1]) zwar Jodhippursäure im Harn; und bei Jodglidine fand auch ich kleine Mengen organischen gebundenen Jods. Indessen handelt es sich einerseits meistens um kleine Mengen im Verhältniss zum anorganischen Jodgehalt und zweitens muss das oben schon besprochene, nachgewiesenermaassen oft sehr bedeutende Jodbindungsvermögen des Harns als solches berücksichtigt werden. Das Jod muss also, um ausgeschieden werden zu können, aus der organischen Verbindung abgespalten werden. Dies kann schon vor oder während der Resorption oder nachher im Stoffwechsel erfolgen.

Zur Entscheidung, wie weit schon vor der Resorption resp. während derselben Abspaltung stattfindet, muss das Verhalten der Verbindungen den Verdauungssäften gegenüber, sowie die Resorptionsweise der Stoffe, an welche das Jod gebunden ist, im Allgemeinen, näher betrachtet werden. Da die per os einverleibten Halogenverbindungen stets eine gewisse Zeit mit wässerigen Flüssigkeiten, — als solche ist im Wesentlichen der Inhalt des Verdauungscanals zu bezeichnen — in Berührung bleiben, so wird zunächst die Halogenabgabe an solche bei längerem Verweilen interessiren. Bei kürzerem Schütteln mit Wasser giebt keines der hier betrachteten Präparate mehr als Spuren freies Jod oder JH an Wasser ab; auch das etwas wasserlösliche Jodival macht hiervon keine Ausnahme.

Mit Jodeiweisskörpern habe ich Versuche mit längere Zeit hindurch fortgesetzter Dialyse von in wenig Wasser aufgeschwemmtem Präparat durch Pergamentpapier gegen viel, häufig gewechseltes Wasser in kühlem Raume angestellt. Es gingen stets Spuren Jod, bei lockerer Bindung auch grössere Mengen in das Dialysewasser über. In weiteren Versuchen wurde die Dialysatorflüssigkeit mit 2 pCt. NaOH alkalisch gemacht, wobei das Jodeiweiss ganz oder theilweise in Lösung ging. Es enthielt hier nach 7tägigem Dialysiren die Flüssigkeit, die ursprünglich enthalten hatte:

1 g Jodglidine mit 99,4 mg Jod . . .	noch	25,6	mg
1 g wie oben fest jodirtes Hühnereiweiss mit 38,1 mg Jod	„	17,78	„
1 g Jodalbacid mit 45,7 mg Jod . . .	„	43,18	„

Das Letztere war in der verdünnten NaOH völlig gelöst gewesen.

Es gilt weiterhin, die Einwirkung der Verdauungssäfte auf die organischen Halogenverbindungen in Betracht zu ziehen. Das Pepsin wirkt in saurer Lösung; es käme deshalb zunächst die Wirkung verdünnter Säuren in der Concentration der Magen-HCl in Betracht. Da dieselbe

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1903. Bd. 37. S. 427.



nur kurze Zeit frei bleibt und im speisengefüllten Magen bald an Eiweiss und Pepton „locker gebunden" wird — als Medicamente sollen alle organischen Halogenverbindungen nach den üblichen Vorschriften nach der Mahlzeit genommen werden — so kann es sich nur um kurz dauernde Einwirkungen handeln. Kürzeres Zusammensein mit 2 bis 4 prom. HCl spaltet nach meinen Erfahrungen bei Körpertemperatur von keinem der besprochenen Präparate erhebliche Mengen Halogen ab. Wir gelangen zur Besprechung der Wirkung des Pepsins zusammen mit der Magensalzsäure. Dasselbe wird, wie man von vornherein annehmen muss, in der Weise wirken, dass es fest jodirte bezw. bromirte Eiweisskörper in jodirte bezw. bromirte Proteosen und Peptone spaltet. Aber auch bei Jodeiweisspräparaten, die locker gebundenes bezw. mehr oder weniger fest adsorbirtes Halogen bezw. Halogenwasserstoffsäure enthalten, wird ganz offenbar eine solche lockere Bindung bezw. Adsorption für die bei der Verdauung entstehenden Proteosen und Peptone weiter bestehen bezw. wieder eintreten, — um so mehr, als ja auch die Magensalzsäure mit ihnen lockere Verbindungen eingeht[1]). Verbindungen der ClH, BrH und JH mit Eiweiss- und Leimpeptonen („Pepton- bezw. Glutinpepton - Chlorhydrat" u. s. w.) sind vor längerer Zeit von Paal angegeben worden, und es hat O. Schulz in seiner Dissertation[2]) die Jodausscheidung nach Aufnahme von „jodwasserstoffsaurem Pepton" verfolgt und aus den Ergebnissen die therapeutische Verwendbarkeit desselben statt der Jodalkalien gefolgert.

Ich habe Jod- und Bromeiweisspräparate einer länger dauernden peptischen Verdauung unterworfen, in der Weise, dass 0,5 bis 1 g mit 25 ccm $^1/_{10}$ n-Salzsäure und dem nöthigen Zusatz von Pepsinum Vinzelberg oder Grübler 72 Stunden lang im Thermostaten bei 37° gehalten wurde.

Es wurde nach Ablauf dieser Zeit jedesmal die Flüssigkeit vom unverdauten Rückstande abfiltrirt und dieser an der Luft bei 50°, dann 24 Stunden bei Zimmertemperatur über Schwefelsäure getrocknet und gewogen. Das Filtrat wurde mit der vorher ausprobirten Menge NaOH neutralisirt, das ausgefallene Acidoprotein abfiltrirt, wenn seine Menge erheblich war, gleichfalls getrocknet und gewogen, jedenfalls in Natronlauge gelöst und eingedampft, weiter verascht und das Jod resp. Brom darin bestimmt, nachdem mit dem unverdauten Rückstand dasselbe erfolgt war[3]). Das neutrale Filtrat vom Acidoprotein enthielt die Pro-

1) Wenn Peptone aus Eiweisskörpern der Speisen vorhanden sind, werden sich die Magensalzsäure und die Halogensäure des Halogeneiweisses in ihrer Bindung bezw. Adsorption vermuthlich auf beide vertheilen.

2) Erlangen 1897.

3) Die Jodbestimmung erfolgte stets durch Destilliren des salzsauren Auszugs aus dem Veraschungsproduct mit Eisenchlorid, Auffangen des Jods in Jodkaliumlösung und Titriren mit $^1/_{100}$ n-Thiosulfatlösung. Zusatz von Salpeter beim Veraschen wurde wegen der sonst zu befürchtenden Bildung von NO-Dämpfen, die Jod freimachen würden, vermieden. Die Brombestimmung erfolgte nach Nicolle durch Destilliren des Auszugs mit passender Menge Kaliumpyrochromat und Schwefelsäure, Auffangen des Broms wie oben.



teosen und Peptone. Es wurde vorsichtig bei gelinder Wärme zum Syrup eingedampft und mit viel Alkohol gefällt. Der Niederschlag, der aus den (jod- resp. bromhaltigen) Peptonen bestand, wurde abfiltrirt, wieder getrocknet und gewogen und nach Veraschung mit etwas Aetzalkali der Halogenbestimmung unterworfen. Das letztere geschah schliesslich auch mit dem alkoholischen Filtrat, in welches alles Halogen übergegangen sein musste, das im Laufe der Verdauung in Gestalt alkohollöslicher organischer Verbindungen und in anorganischer Form abgespalten worden war.

Tabelle I.

Substanz	Fest gebund. Jod-Hühnereiweiss	Jodalbacid	Jodglidine	Bromglidine
Angewendete Menge	0,5 g	0,5 g	0,9 g	1,1 g
darin J resp. Br	19 mg J	22,8 mg J	87,6 mg J	107,4 mg Br
Unverdauter Rückstand	0,25 g	0,3 g	0,3 g	0,4 g
darin J resp. Br	8 mg J	12,8 mg J	22,9 mg J	41,9 mg Br
in Procent des angewendeten	42,1 pCt.	56,1 pCt.	26,1 pCt.	39,0 pCt.
Acidoprotein	0,13 g	0,05 g	0,25 g	0,25 g
darin J resp. Br	4 mg J	2,2 mg J	15,2 mg J	13,4 mg Br
in Procent des angewendeten	21,0 pCt.	9,7 pCt.	17,3 pCt.	12,5 pCt.
„Pepton“	0,12 g	0,15 g	0,25 g	0,25 g
darin J resp. Br	4 mg J	4 mg J	9,5 mg J	4,7 mg Br
in Procent des angewendeten	21,0 pCt.	17,5 pCt.	10,8 pCt.	4,4 pCt.
Im alkoholischen Filtrat J resp. Br	3 mg J	3,7 mg J	40 mg J	47,4 mg Br
in Procent des angewendeten	15,8 pCt.	16,2 pCt.	45,7 pCt.	44,1 pCt.

Wie vorstehende Uebersicht von Beispielen zeigt, sind von dem gesammten Halogengehalt an die Verdauungsproducte Acidoprotein, Proteosen und Peptone gebunden geblieben beim fest jodirten Hühnereiweiss 42 pCt., beim Jodalbacid 27,2 pCt., beim Jodglidine 28,1 pCt., beim Bromglidine 16,9 pCt. Abgespalten, anscheinend durchwegs in anorganischer Form, wurden bei den beiden ersten Präparaten rund 16 pCt., bei den beiden letzteren rund 45 pCt. Es ist nun aber zu bedenken, dass der Verdauungsversuch in vitro mit den Verhältnissen der natürlichen Magenverdauung nicht wohl durchweg parallel gestellt werden darf, — in dem vorliegenden Falle um so weniger, weil ein beständiges Schütteln resp. Rühren des Verdauungsgemisches unterbleiben musste. Es muss bestimmt angenommen werden, dass im Magen die Verdauung in viel kürzerer Zeit eine viel vollständigere ist, so dass also weniger oder gar kein unverdautes Halogeneiweiss hinterbleibt, weit mehr Halogen in den Verdauungsproducten enthalten sein und weniger oder gar keins in anorganischer Form abgespalten werden wird.

Die Angaben von Abderhalden und Kautzsch, wonach die Jodfettsäure-Kalkseife durch Magensaft nicht angegriffen wird, kann ich bestätigen; ebendasselbe gilt auch für die Bromfettsäure-Kalkseife.

Dass Neutralfette vom Magensaft nicht angegriffen werden, ist bekannt; das baldige Auftreten von Jod in Speichel und Harn nach Aufnahme von Jodipin scheint indessen dafür zu sprechen, dass eine gewisse Abspaltung des hier „addirten“ Jods im Magen stattfindet. Das-

selbe gilt für das Jodival; freilich fand ich hier die Jodabspaltung durch Pepsinsalzsäurelösung nicht grösser als durch Wasser.

Bedeutend ist sie dagegen ausser dem (schon aus stark alkalischer Lösung mit Essigsäure gefällten) festjodirten Hühnereiweiss bei allen in Rede stehenden Verbindungen, wenn man starke Laugen einwirken lässt. Jodival löst sich in Alkalien unter Bindung derselben als Jodivalalkali. Jodeiweisskörper spalten, so weit sie lockergebundene Halogenwasserstoffsäure bezw. adsorbirtes Halogen enthalten, einen Theil auch schon in verdünnten Alkalien ab, als Halogenalkali, das gleich als solches resorbirt werden kann.

Im Darm wird die saure Reaction des Chymus allmählich geringer und geht in alkalische über durch Neutralisation der Magen-HCl durch die alkalischen Darmsecrete. Diese werden eventuell schon allein durch ihr Alkali Jodabspaltung als Jodalkali bewirken. Wie weit ihre Fermente ferner die Spaltung der Jodeiweisskörper fortsetzen, wird a priori nicht allgemein gesagt werden können. Ich habe für einige derselben den oben beschriebenen Pepsinversuchen analoge Verdauungsversuche in vitro angestellt mit Hundepankreas-Glycerinextract in $^1/_2$ proc. Sodalösung — 50 ccm für 1 g Substanz — welche über 48 Stunden fortgesetzt wurden. Das Filtrat von dem Rückstand wurde mit Essigsäure neutralisirt, wobei geringe Niederschläge erhalten wurden, nach dem Abfiltriren derselben die Peptonlösung wie oben eingedampft und mit Alkohol gefällt und der Halogengehalt des Niederschlages und des Aminosäuren und anorganisch abgespaltenes Halogen enthaltenden alkoholischen Filtrats bestimmt. Einige Ergebnisse enthält folgende Tabelle:

Tabelle II.

Substanz	Fest jodirtes Hühnereiweiss	Jodglidine	Bromglidine
Menge	0,5 g	0,95 g	1,0 g
Jod- resp. Bromgehalt	18,5 mg J	92 mg J	98 mg Br
Unverdauter Rückstand	0,2 g	0,12 g	0,3 g
darin J resp. Br	5,2 mg J	7,8 mg J	23 mg Br
in Procent des gesammten	28,1 pCt.	8,6 pCt.	23,5 pCt.
Neutralisationspräzipitat	0,1 g	0,1 g	0,2 g
darin J resp. Br	3,0 mg J	7,6 mg J	14,5 mg Br
in Procent der gesammten	16,2 pCt.	8,3 pCt.	14,8 pCt.
„Pepton“	0,1 g	0,1 g	0,2 g
darin J resp. Br	1,3 mg J	3,0 mg J	8,5 mg Br
in Procent der gesammten	7,7 pCt.	3,2 pCt.	8,7 pCt.
Im alkoholischen Filtrat J resp. Br	9,0 mg J	72 mg J	51 mg Br
in Procent des gesammten	48,6 pCt.	79,3 pCt.	53,0 pCt.

Sie zeigt, dass ganz offenbar schon durch die blosse Trypsinverdauung aus aller Art Halogeneiweisskörpern der grössere Theil des Halogens in Gestalt von alkohollöslichen organischen Verbindungen und Halogenalkalien abgespalten, also sicher in leicht von der Darmschleimhaut resorbirbare Form übergeführt wird. Bei halogenaddirten Neutralfetten — Jodipin, Bromipin — wird die Resorption wohl nach Art der Neutralfette überhaupt stattfinden, d. h. als Alkaliseifen der betr. Fett-



säuren, die dann jenseits der Darmwand wieder zu Glycerin- oder Cholesterinfetten synthetisirt werden. Was dabei mit dem addirten Halogen geschieht, bedarf noch sehr der Untersuchung. Die Kalkseifen der halogensubstituirten Fettsäuren — Sajodin, Sabromin — dürften, nachdem Abderhalden und Kautzsch angeben, dass durch Pankreassaft auch kein Halogen abgespalten wird, als solche resorbirt werden, — aber als schwerlösliche Kalkseifen langsamer als Halogenpeptone resp. tiefergehende halogenhaltige Eiweisspaltungsproducte, die durch das Trypsin und Erepsin neben abgespaltenem Halogenalkali entstehen, — sowie langsamer als das Jodival, welches als lösliches Jodivalalkali schneller resorbirt werden kann und auch organisches Jod abspaltet.

Fassen wir nun wieder zusammen, was uns Verdauungsversuche und an solche anschliessende Betrachtungen über Ort und Art der Resorption der in Rede stehenden Körper auszusagen gestatten, so wird Halogenalkali offenbar am schnellsten und schon im Magen (siehe oben S. 424) resorbirt, daneben hier vielleicht etwas, aber wenig, von den Halogeneiweisskörpern. Die grösste Menge oder das gesammte Halogen bei allen organischen Halogenverbindungen gelangt im Darm zur Resorption, bei den Halogenfettsäure-Kalkseifen wohl langsamer als bei den Halogeneiweissen und dem Jodival. Halogenaddirte Neutralfette scheinen manchmal schlecht oder gar nicht vom Verdauungscanal aus resorbirt zu werden.

4. Zur Form des Jodtransports im Blute.

Wenn wir das Schicksal von Nahrungsstoffen und Medicamenten einigermaassen bis ganz nahe an die resorbirenden Elemente der Darmwand heran verfolgen können, so bleibt doch der eigentliche Resorptions- und Assimilationsmechanismus, so weit er in der Darmwand localisirt ist, unserer directen Untersuchung so gut wie unzugänglich und wir können uns höchstens bemühen, über das nächste Schicksal der resorbirten Stoffe durch Untersuchung des Blutes etwas zu erfahren, bei der schnellen Circulation und Ausscheidung aus dem Blute, zumal bei geringen Mengen, eine oft schwierige ja unlösbare Aufgabe.

v. Fürth und Friedmann haben[1]) bei Katzen, welche Jodalbacid resorbirten (bei einzelnen dieser Thiere war dies nach der Angabe der Autoren überhaupt nicht der Fall), Extracte des Darminhalts, der Darmwand, sowie endlich das Blut auf das Verhältniss des noch an Eiweiss und dessen Spaltproducte gebundenen und des anorganischen Jodes untersucht, indem sie den Phosphorwolframsäure-Niederschlag einerseits und das Filtrat von diesem andererseits analysirten. So enthielt in einem Falle:

	Der Niederschlag	Das Filtrat
Beim Darminhalt . . .	176,00 mg	3,3 mg
Bei der Darmwand . .	0,79 „	2,8 „
Beim Blut	0,45 „	3,28 „

1) Arch. f. exp. Pathol., Festschr. f. Schmiedeberg. S. 214. 1908.



Sie schliessen daraus, dass der geprüfte Jodeiweisskörper bei der Resorption eine so tiefgreifende Spaltung erfährt, dass das Jod in der Darmwand und im Blut nicht als Jodproteose und -Pepton, sondern als Jodalkali auftritt.

Ich habe bei Kaninchen, welche eine grössere Dosis von Sajodin resp. Jodival erhalten hatten, Blut direct aus der Carotis in siedender, angesäuerter Natriumacetatlösung aufgefangen, das eingedampfte, eiweissfreie Filtrat nach Kochen mit weiterem Säurezusatz zwecks Spaltung etwa vorhandener Jodfettseifen mit Aether erschöpft und dann das so behandelte Filtrat einerseits, das Coagulum plus dem Aetherextract andererseits auf seinen Jodgehalt analysirt. Derselbe fand sich regelmässig im Filtrat viel grösser als im Coagulum plus Aetherextract, so nach Sajodin einmal 2,1 mg gegen 1,0, ein ander Mal 3,4 mg gegen 1,8 mg, beim Jodival 3,0 gegen 0,5. Es wird also offenbar auch hier jedenfalls ein weit grösserer Antheil des Jods im Blute in anorganischer Form als in organischer Bindung transportirt. Wahrscheinlich gilt dies für alle organischen Halogenverbindungen.

5. Die Organotropie der Halogene, speciell des Jods.

Es ist die letzt constatirte Thatsache deswegen von besonderer Bedeutung, weil der Einverleibung von Jodfettverbindungen aller Art der Erfolg zugeschrieben wird, dass Jod in den Fett bezw. Lipoide enthaltenden Organen des Körpers, speciell im Fettgewebe und im Nervensystem abgelagert werde, und zwar in Gestalt von jodirtem Fett bezw. Lipoid, — wovon bei der Verabreichung von Jodalkalien nicht die Rede sei. Da es sich hier ganz allgemein um Fragen der Vertheilung der Halogene im Körper, resp. ihrer Zurückhaltung und Ablagerung in den einzelnen Organen handelt, muss hier etwas weiter zurückgegriffen werden auf Arbeiten, welche über die Retention und specifische „Organotropie" der Halogene, speciell des Jodes schon seit längerer Zeit unternommen worden sind. Gallard[1]) tauchte 1899 Kaninchen mit geschorenem Bauch in Jodkaliumbäder; er fand, dass Jod durch die Haut eindrang und in den Organen in verschiedenem Mengenverhältniss aufgespeichert wurde: Es enthielten auf 100 g berechnet das Blut 0,635 mg, Herz plus Lunge 0,910 mg, die Halslymphdrüsen 0,5 mg, die Leber 0,485 mg, die Niere plus Milz 0,28 mg, das Gehirn endlich nicht weniger als 3,86 mg Jod, während im Harn je nach Fütterung zwischen 0,19 und 7,14 mg pro 100 ccm wechselnde Mengen sich vorfanden. Ein anderes Thier, von dem der Autor angiebt, dass es im Bade die Dämpfe der Lösung noch besonders zum Einathmen zugeführt erhielt, zeigte, immer wieder auf 100 g berechnet, im Harn 0,025 bis 0,104 mg, im Blut 0,420, in Herz plus Lunge 0,5, in der Leber 0,133, in Nieren plus Milz 0,150, endlich im Gehirn 1,100 mg Jod. Bei uns hat Anselm[2]) mit besonderer Rücksicht auf den von Baumann und Roos entdeckten

1) Comptes rendus de l'acad. des sc. 1899. T. 128. p. 1117.
2) Dissert. Würzburg 1900.



Gehalt der Schilddrüse an organisch gebundenem Jod bei Katzen die Speicherung des Jods in den Organen untersucht und eine solche im Gehirn, dagegen keine Anreicherung der Schilddrüse nach Jodkaliverabreichung gefunden.

Labbé, Lortat-Jacob und Boulaire haben[1]) 1906 in ausgedehnten Versuchsreihen die Giftigkeit sowie die Organotropie der Jodalkalien und verschiedener organischer Jodverbindungen untersucht. Auf ihre die Giftigkeit betreffenden Ausführungen wird an anderer Stelle einzugehen sein. Die für die Speicherung in den Organen erhaltenen Werthe wurden von ihnen derart zusammengestellt, dass einerseits das durchschnittliche Speicherungsvermögen der verschiedenen Körperorgane u. s. w. verglichen wurde und andererseits die durchschnittliche Fähigkeit, Jod zur Aufspeicherung zu bringen, bei den verschiedenen Verbindungen:

Tabelle III.

Gereichtes Präparat	Gefunden Procent Jod in				
	Leber	Milz	Lunge	Niere	Lymphdrüse
Jodomaisin .	0,1116	0,0054	0,0071	0,0170	0,0036
Jothion . .	0,0210	0,0262	0,0080	0,0670	0,2415
Jodkali . .	0,0128	0,0380	0,0337	0,0253	0,0318
Jodipin . .	0,0013	0,0017	0,0027	0,0011	0,0011
Jodosol . .	0,0042	0,0160	0,0105	0,0200	0,0043
Lipiodol . .	0,0030	0,0037	0,0008	0,0029	0,0040

Aus der hier oben wiedergegebenen Generaltabelle schliessen sie, dass das Speicherungsvermögen am geringsten sei für Jodkali und Jothion, am höchsten beim Jodipin, und zwar in der Reihe der Verhältnisszahlen:

Jodkali und Jothion . .	1,6
Jodosol	3,0
Jodomaisin[2])	4,0
Lipiodol	4,3
Jodipin	5,0

Dagegen ergeben sich nach den Autoren für das mittlere Speicherungsvermögen der Organe die Verhältnisszahlen:

Milz	2,161
Niere	2,50
Lymphdrüsen	3,0
Leber und Lunge . .	3,50

Sie schliessen wohl mit Recht auf ein besonders grosses Jodspeicherungsvermögen der lymphoiden Organe, haben indessen von andersartigen Organen zu wenige in Betracht gezogen.

1) Comptes rendus de la soc. de biol. 1906.

2) Das schon oben erwähnte Jodeiweisspräparat aus Mais.



Viel weiter war bereits mehrere Jahre vorher in dieser Beziehung Lesser gegangen[1]), welcher die Jodspeicherung in den Organen beim Hund und Kaninchen nach Darreichung grösserer Dosen von Jodkali einerseits und von Jodipin andererseits feststellte und darüber folgende Werthe mittheilt:

Tabelle IV.

Hund A erhielt 4 g JK

Organ	Gewicht in g	Es fanden sich in mg Gesammt-jod	Es fanden sich in mg Jod pro g Organ
Lungen	52	13	0,25
Nieren	27,2	5,84	0,21
Milz	10,5	1,57	0,15
Leber	189	18,9	0,1
Submaxillardrüse	6	1,2	0,2
Schilddrüse	3,4	0,8	0,24
Gesammtblut			0,34
Hund B erhielt 3 g JK			
Lungen	72,5	19,9	0,27
Nieren	42,5	8,5	0,2
Milz	14,2	2,13	0,15
Leber	151,2	17	0,1
Submaxillardrüse	6,02	0,75	0,12
Schilddrüse	1,7	0,28	0,12
Gesammtblut *)			0,3

*) Jod auch in den Blutkörpern nicht organisch gebunden!

Tabelle V.

Ein Kaninchen erhielt binnen 24 Tagen 10 ccm 25 proc. Jodipin.

Organ	Gewicht	Es fanden sich im Ganzen mg Gesammtjod	Es fanden sich im Ganzen mg Jod als Jodfett	mg pro Gramm Organ Gesammtjod	mg pro Gramm Organ Jod als Jodfett
Lunge	26,4	14,52	5,94	0,55	0,225
Leber	68	30,6	7,5	0,45	0,1
Nieren	18,2	4	0,16	0,2	0,009
Mesenterialfett	4	—	0,18	—	0,045
Blut	100 ccm	15	Spur	0,15	Spur

Es würde hiernach also wieder die Lunge an erster Stelle stehen, danach kämen Nieren, Milz und Leber; die Stellung von Speicheldrüse und Schilddrüse ist verschieden. Nach der Jodipindarreichung fand sich in den parenchymatösen Organen ein kleinerer Theil des Jods in Gestalt von Jodfett (bei der Lunge $^2/_5$, bei der Leber $^2/_9$, bei den Nieren $^1/_{20}$ des Gesammtjods); im Mesenterialfett fand sich das wenige Jod nur als Jodfett, im Blute nur Spuren von solchem gegenüber reichlich Gesammtjod. Letzteres entspricht unserer oben gemachten Folgerung, dass bei Jodfettdarreichung viel Jod abgespalten wird und nur ein Theil an

1) Arch. f. Dermatologie und Syphilis. 1903. Bd. 64. Heft 1.



Fett oder Fettsäure gebunden circulirt. Dieser wird allerdings dort, wo schon Fett resp. Lipoide in grösserer Menge vorhanden sind, abgelagert. Diese „Lipotropie“ des Jods nach Einfuhr von Jodaliphaten ist neuestens Gegenstand besonderer Aufmerksamkeit und Bearbeitung geworden.

O. Loeb[1]) fand auf Grund von Versuchen, deren Ergebnisse er wie folgt zusammenstellt,

Tabelle VI.

Organ	(mg JK pro Gramm frisches Organ) Versuchsnummern						
	II	III	IV	V	VI	VII	XIV
Blut	0,42	0,26	0,40	0,07	0,54	0,28	2,25
Muskel . . .	?	0,03	0,10	0,08	0,12	0,07	0,33
Leber	0,24	0,11	0,14	0,13	0,16	0,10	0,73
Speicheldrüse .	0,30	0,14	—	—	—	0,17	—
Niere	0.28	0,13	—	—	—	0,15	0,76
Lunge	0,26	0,20	0,20	0,30	0,24	0,22	1,2
Schilddrüse . .	0,7	2,0	—	—	—	2,6	—

dass nach wiederholter Zufuhr von Jodalkali, per os oder subcutan sich bei dem drei Tage nach der letzten Dosis verbluteten Kaninchen die grösste Jodmenge in der Schilddrüse, weniger in Haut, Blut, Auge, danach in abnehmender Reihenfolge in Magen, Lunge, Speicheldrüse, Lymphdrüsen, Leber, Niere, Darm und am wenigsten im Muskel sich vorfindet. Gehirn, Rückenmark, Fettgewebe und Knochen fand er regelmässig jodfrei. 4 Tage nach der letzten Jodkaliinjection fand sich Jod nur noch in Schilddrüse, Blut, Lunge und Niere. Das, wie hier erwähnt, in den Organen retinirte Jod liess sich überall, ausser bei der Schilddrüse, durch Alkohol völlig extrahiren. Nur in der Leber von längere Zeit mit Jodkali gefütterten Hunden (in einem Fall auch in dem Blute) fand sich mit Alkohol nicht extrahirbares Jod, wie Loeb annimmt, wahrscheinlich an Eiweiss gebunden.

Wurde statt des Jodkalis Jodoform, Jodanilin oder Jodäthyl verabreicht, so fand sich Jod ausser in den schon genannten Organen auch im Fettgewebe und im Gehirn vor, wofür folgendes Beispiel aus O. Loeb's Arbeit angeführt sei:

Kaninchen vom 5. März 1906, 2 ccm Jodäthyl subcutan, nach 2 Stunden 45 Min. aus der Carotis verblutet; es enthielten

Organ	verwendete Menge dess. in g	mg JK pro g Subst.
Muskel . . .	5,9	0,01
Gehirn . . .	4,9	0,13
Leber	6,4	0,21
Niere	5,6	0,29
Blut	13,0	0,38
Fett	2,79	0,57
Lunge . . .	2,0	1,00

1) Arch. f. exp. Pathologie. 1907. Bd. 56. S. 310.



Beim Trocknen der Organe bei 105 Grad verloren sie einen Theil des Jods, sodass der Autor annimmt, dasselbe sei in ihnen als Jodaethyl enthalten gewesen, welches bei 72 Grad siedet. Das übrige Jod war abgespalten vorhanden. Loeb vermuthet, dass letzteres nicht der Fall sei beim Jodanilin, nach dessen Eingabe sich in Gehirn und Fett relativ viel grössere Mengen Jod vorfanden. Da dieser Körper ebenso wie das Jodoform indessen intensive, nicht auf das Jod zu beziehende physiologische Wirkungen äussert, also zur dritten von uns aufgestellten Gruppe gehört, kommt seine Lipotropie für unsere Betrachtung weniger in Frage als die nach Lesser dem Jodipin zukommende. Eher gilt dies für das Jodival; die nach dessen Einverleibung auftretende Jodvertheilung in den Organen hat neuestens v. d. Velden untersucht. Auch er findet nach Jodkali Fettgewebe und Gehirn jodfrei, nach Jodival dagegen folgende Resultate:

Tabelle VII.

a) Kaninchen von 2100 g erhält 1,6 g Jodival subcutan, nach 5 Stunden verblutet.

Organ	Gewicht frisch in g	darin mg JK	Procent
Gehirn	8,5	0,12	0,014
Fett.	2,6	0,24	0,092
Lunge r . . .	5,9	1,02	} Mittel 0,176
„ l . . .	5,7	1,02	
Niere r . . .	6,5	1,78	} „ 0,277
„ l . . .	6,5	1,82	
Leber 1 . . .	5,7	0,42	} „ 0,094
„ 2 . . . (Mittellappen)	5,0	0,52	
Herz	7,0	0,76	0,186
Cruor	5,0	0,24	0,048

b) Kaninchen von 2100 g erhielt 1,5 g Jodival per os, nach 4 Stunden verblutet.

Organ	Gewicht frisch in g	darin mg JK	Procent
Gehirn 1 . . .	4,75	0,12	} Mittel 0,025
„ 2 . . .	4,75	0,12	
Nierenfett . . .	2,6	0,18	0,070
„Bries“ . . .	2,4	0,16	0,067
Lunge l . . .	4,1	0,34	0,083
„ r . . .	5,8	0,1	0,017
Niere l . . .	5,2	0,38	} „ 0,070
„ r . . .	5,4	0,34	
Leber l . . .	5,0	0,16	0,032
„ r . . .	5,0	0,3	0,060
Aorta	0,8	—	—
Muskel	5,0	0,16	0,032
Herz	5,0	0,1	0,020
Cruor	5,0	0,88	0,176

Manchmal fand er auch nach Jodival kein Jod in Fett und Gehirn. Ich selbst habe eine Reihe von Versuchen über die Speicherung von Jod nach Eingabe von Jodkali, Jodalbacid, Jodglidine und Sajodin angestellt, und zwar sowohl nach einmaligen kleineren, wie auch nach fortgesetzten Gaben. Im ersteren Falle kann, wie nebenstehende Beispiele zeigen, das Jod im Fettgewebe und Gehirn auch nach Einfuhr der Jodfettseife ganz fehlen, während es, wie die weiteren Beispiele zeigen, nach längerer Einfuhr auch von Jodeiweiss, ja selbst, wie gelegentlich schon früher



Anselm fand, von Jodkali zu Jodgehalt des Fettgewebes und des Gehirns kommen kann. Es ist nun zwar angegeben worden, dass in diesen Fällen das Jod im Bindegewebe u. s. w., aber nicht im Fett resp. den Nervenlipoiden enthalten sei. Vorhandensein im Bindegewebe u. s. w. trifft nun aber auch für die Retention nach Eingabe von Jodfettpräparaten zu, wodurch sich die ohnehin nicht grosse Menge des „lipotropgewordenen" Jods noch weiter reducirt.

Tabelle VIII.

Organ	Gewicht frisch in g	mg J	Procent
a) Kaninchen von 1300 g erhält 0,5 g JK mit 382 mg J. Der Harn von 3 × 24 Stunden enthält 260 mg J; ferner in dem am 4. Tage getödteten Thier:			
Darm	52	0,9	0,0017
Leber	67	—	—
Nieren	9,2	Spur	Spur
Herz und Lunge	10,6	1,0	0,009
Muskeln . . .	37,7	—	—
Gehirn	8,7	—	—
b) Kaninchen von 1300 g enthält 2 g Jodglidine mit 198 mg J. Der Harn von 3 × 24 Stunden enthält 177 mg J; ferner in dem am 4. Tage getödteten Thier:			
Darm	66	2,5	0,0038
Leber	44,8	Spur	Spur
Nieren	8,75	1,9	0,020
Herz und Lunge	9,5	2,0	0,020
Muskeln . . .	31,7	Spur	Spur
Gehirn	7,5	Spur	Spur
c) Kaninchen von 1200 g erhält 3 g Jodalbacid mit 150 mg J. Im Harn von 3 × 24 Stunden 87,6 mg J; ferner in dem am 4. Tage getödteten Thier:			
Darm	63	0,63	0,001
Leber	32,5	Spur	Spur
Nieren	9,3	0,50	0,006
Herz und Lunge	11,1	0,50	0,005
Muskeln . . .	47,5	Spur	Spur
Gehirn . . .	7,4	1,01	0,014 (!)
d) Kaninchen von 1000 g Gewicht erhält 2,5 g festgeb. Jod-Eiweiss mit 87,5 mg J. Es scheidet in 3 × 24 Stunden im Harn 63,5 mg J aus; ferner findet sich in:			
Darm	66	1,7	0,0025
Leber	31	Spur	Spur
Herz und Lunge	10	1,3	0,013
Muskeln . . .	17	—	—
Gehirn . . .	7,5	1,3	0,017 (!)
e) Kaninchen von 1800 g erhielt in 5 Tagen je 0,5 = 2,5 JK = 1,9012 g J, entleerte in dieser Zeit im Harn 1175 mg J. Am 6. Tage verblutet; es finden sich:			
Darm*) . . .	53	36,8	0,070
Leber	57	11,7	0,021
Muskeln . . .	33,5	2,8	0,008
Herz und Lunge	28,9	7,6	0,027
Nieren	10,7	9,5	0,089
Lymphdrüsen .	3	2,7	0,090
Knochen . . .	15	2,5	0,017
Gehirn	9,2	3,5	0,028
Blut	10 ccm	12,7	0,100

*) Nicht ausgewaschen.



Organ	Gewicht frisch in g	mg J	Procent
f) Kaninchen von 1500 g erhielt in 5 Tagen je 4 = 20 g Jodglidine mit 1,980 g J, entleerte im Harn 1340 mg J. Am 6. Tage verblutet; es finden sich:			
Darm	61	2,04	0,004
Leber	50,3	11,20	0,022
Muskel . . .	39	4,82	0,012
Herz und Lunge	15,7	7,31	0,046
Nieren	15,3	7,30	0,048
Lymphdrüsen .	2	2,00	0,100
Knochen . . .	10,8	2,50	0,024
Gehirn . . .	9,1	1,91	0,021
Blut	70 ccm	5,08	0,007 (?)
g) Kaninchen von 1400 g erhielt in 4 Tagen je 2,0 = 8 g Sajodin = 2,67 g J, entleerte in dieser Zeit im Harn 1039 mg J. Am 5. Tage verblutet, es finden sich:			
Darm	44	7,6	0,017
Leber	58	7,4	0,013
Muskeln . . .	45	3,05	0,007
Herz und Lunge	24	8,9	0,037
Nieren	12,2	8,1	0,067
Lymphdrüsen .	1,1	1,27	0,115
Knochen . . .	16,2	1,01	0,006
Gehirn . . .	7,1	2,8	0,039
Blut	80	27,2	0,034

Auffällig bleibt jedenfalls bei der Einverleibung der Jodalkalien, wie auch der jodtherapeutisch anwendbaren organischen Jodverbindungen, die besondere organotropische Bevorzugung der Ausscheidungsorgane Lunge und Niere, sowie ganz besonders der lymphoiden Organe, auch gegenüber daneben vorhandener Lipo- und Neurotropie. Es bestätigen sich so einerseits die Angaben von Lesser und Welander, dass nur im Unterhautgewebe deponirtes Jodfett der Abspaltung und Ausscheidung des Jods länger widersteht und ein wirkliches „Joddepot“ bildet, anderseits bildet das Jod-Electionsvermögen der lymphoiden Ogane die Vorbedingung zu der in neuerer Zeit mehrfach bearbeiteten besonderen Fähigkeit erkrankter Organe, Jod aufzunehmen und zu speichern. Solches ist mehrfach für carcinomatöses Gewebe angegeben. Loeb und Michaud fanden[1]), dass bei Inficirung eines Kaninchenauges mit Tuberculose das kranke Auge mehr Jod speichert als das gesunde und als das Blut; mit Verkäsung der Lungen nimmt auch ihr Jodgehalt bei Jodeinverleibung zu. Bondi und Jacoby haben von einer allgemeinen Anziehung des Jods durch kranke Gewebe gesprochen. Fischl und Sobotka[2]) haben neuestens das Verhalten der Haut bei Jododerma tuberosum bearbeitet, in besonderer Beziehung zu der wichtigen Frage des Jodismus. Auf diese resp. ihren Zusammenhang mit dem hier gegebenen Material über das Verhalten der Jodpräparate im Organismus werde ich an anderer Stelle eingehen. In einem weiteren Theile dieser Arbeit soll dagegen die Art der Ablagerung eingeführten Jods in den lymphoiden Organen

1) Biochem. Zeitschr. 1907. Bd. 3. S. 307.
2) Arch. f. Dermatologie. 1910. Bd. 102. Heft 1.



und der Schilddrüse, resp. ihre Abhängigkeit von der Art der eingeführten Jodverbindung behandelt werden.

Hier sei als Ergebniss dieses Paragraphen über Jodspeicherung und Organotropie des Jods nochmals wiederholt: Bei jeder Form der für Jodtherapie in Betracht kommenden Jodeinführung, ob als Jodalkali, fester oder lockergebundenes Jodeiweiss, Jodfett oder jodaliphatische Verbindung wird procentisch am meisten Jod in der Schilddrüse und den lymphoiden Organen zurückgehalten, danach in den Ausscheidungsorganen Lunge und Nieren. Weniger retiniren die Muskeln und Knochen. Die Neuro- und Lipotropie ist bei den sämmtlichen, auch den aliphatischen Verbindungen, soweit vorhanden, relativ unbedeutend; nur subcutan injicirtes Jodfett bedeutet wirkliches Joddepot. Die nähere Untersuchung des Vorganges der Jodretention in den lymphoiden Organen und der Jodbindung in der Schilddrüse einerseits, sowie der specifischen Jodanziehung kranker Organe[1]) andererseits dürfte den sichersten Weg bilden, über die physiologische und therapeutische Wirkung, die allem Anschein nach den circulirenden Jodionen innewohnt, und welche noch allen Erklärungsversuchen zu trotzen scheint, etwas Zuverlässiges zu erfahren.

Anhang. Zur Ausscheidung und Retention des Broms.

Es ist lange bekannt, dass das Brom, als Bromalkali in den Körper eingeführt, durchaus nicht gleich schnell und mehr oder weniger vollständig ausgeschieden wird wie das Jod, sondern in Flüssigkeit und Organen das Chlor verdrängt, sodass Bromide statt der Chloride circuliren. Auf diese Wirkungsweise wurden von v. Wyss[2]) die Erscheinungen der Bromvergiftung zurückgeführt. Man findet dementsprechend bei Darreichung aller Art Bromverbindungen stets eine sehr protrahirte Ausscheidung.

Auf Grund von Untersuchungen mit Bromvaleriansäure-Menthol- und Borneolestern, sowie anderen aliphatischen und aromatischen Bromverbindungen, auch dem früher erwähnten Bromeigon, dem Bromokoll = Bromleimtannat, sowie dem Bromfettadditionsproduct Bromipin, welche in Bürgi's Berner Laboratorium ausgeführt sind, kommen Frl. Bilinski und Frl. Bermann[3]) zu den Ergebnissen, dass 1. die in den Organismus eingeführten Bromalkalien als solche und niemals an organische Substanzen gebunden durch den Urin ausgeschieden werden; 2. kommt bei der üblichen Bromtherapie durch den Stuhl wenig oder kein Brom zur Ausscheidung[4]). 3. Die organischen Brommedicamente der alipha-

1) Neue Untersuchungen erscheinen auch rücksichtlich der Syphilis entschieden erwünscht, trotz bis jetzt vorliegender negativer Angaben.

2) Arch. f. exp. Pathologie. Bd. 54 und 59.

3) Therapeut. Monatshefte. Februar- und Aprilheft 1910.

4) Experimentell fand ich auf Bromverbindungen öfters Brom im Stuhl, bei den von mir untersuchten Jodverbindungen dagegen niemals, wie es auch Abderhalden und Kautzsch für das Sajodin mittheilen. Es handelt sich dabei um Thierversuche,



tischen Reihe werden im Allgemeinen im Organismus so zerlegt, dass der grösste Theil des Broms als Alkalibromid zur Ausscheidung gelangt, doch geht gewöhnlich auch ein Theil als organisch gebundenes Brom in den Urin über. Die einzelnen Präparate verhalten sich hierin recht verschieden. 4. Aromatische Verbindungen, bei denen das Brom am Ring haftet, spalten im Organismus kein Brom ab. Bei Bromipin und Bromeigon wurde mehr anorganisches, bei Bromokoll mehr organisches Brom ausgeführt. Bromokoll wurde schlecht und langsam resorbirt. Nach den Verfasserinnen eignet sich Bromipin mehr (wohl auch durch subcutane Injection!) zur Anlage von Bromfettdepots, Bromeigon dagegen habe als leicht spaltbares „Bromnahrungsmittel" vollen Bromwerth. Die leichte Spaltbarkeit, d. h. den schnellen Beginn der nachher protrahirt verlaufenden Bromausscheidung habe ich seinerzeit[1]) für das Bromglidine festgestellt, über dessen Verdauung und Resorption sich oben Angaben finden[2]).

---

wo die betreffenden Stoffe als Pulver in wässeriger Suspension mit der Schlundsonde gereicht wurden. Bei Bröking's Versuchen am Menschen ist wohl die Tablettenform, sowie die vielleicht mangelhafte Fettresorption für die Halogenverluste in den Fäces verantwortlich zu machen.

1) Deutsche medic. Wochenschr. 1908. S. 1884.

2) Inzwischen erschienen noch Arbeiten von Ellinger über Bromausscheidung und Bromretention (Verh. d. Königsberger Naturforschervers. u. des Wiener Physiologencongresses 1910), welche leider nicht mehr berücksichtigt werden konnten.

XXVI.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Experimentelle Untersuchungen über den Ausdruck des Flimmerns der Vorhöfe im Venenpulse.

Von

Privatdocent Dr. **J. Rihl,** Assistent des Instituts.

(Hierzu Tafel XII.)

In dem am 4. April 1910 erschienenen 3. Hefte des VII. Bandes dieser Zeitschrift veröffentlichte ich eine Mittheilung: „Ueber das Verhalten des Venenpulses bei Flimmern der Vorhöfe des Säugethierherzens mit Rücksicht auf den Venenpuls beim Pulsus irregularis perpetuus".

In dieser Mittheilung machte ich darauf aufmerksam, dass der im Thierexperiment während des Flimmerns der Vorhöfe und der dabei bestehenden unregelmässigen Kammerschlagfolge verzeichnete Venenpuls einen ganz ähnlichen Charakter hat, wie der Venenpuls beim Pulsus irregularis perpetuus.

Ich beschäftigte mich vorwiegend mit dem Ausdruck der Kammerthätigkeit im Venenpulse während des Vorhofflimmerns, da die bei den damals ausgeführten Experimenten während des Vorhofflimmerns gewonnenen Venenpulscurven fast nur der Kammerthätigkeit entsprechende Wellen zeigten und auch der Venenpuls beim Pulsus irregularis perpetuus, im Hinblick auf welchen die Experimente angestellt worden waren, zumeist wesentlich nur durch die Kammerthätigkeit bedingte Erhebungen erkennen lässt.

Ueber den Ausdruck des Vorhofflimmerns im Venenpuls liessen sich keine bestimmten Aussagen machen, da gewisse zur Zeit des Vorhofflimmerns während der Kammerpausen auftretende Unebenheiten der Venenpulscurve zu geringfügig erschienen, um aus ihnen irgend welche Schlüsse zu ziehen. Ich machte am Ende meiner Mittheilung nur darauf aufmerksam, dass unter geeigneten Bedingungen sich ein unmittelbarer Effect des Flimmerns der Vorhöfe wohl nachweisen lassen könnte, nämlich „insbesondere dann, wenn entsprechend lange Pausen zwischen den Kammerschlägen vorhanden sind, so dass die durch das Vorhofflimmern bedingten Aenderungen des Venenpulses unbeeinflusst durch die der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen zum Ausdruck kommen könnten".



Im Hinblick darauf, dass man beim Pulsus irregularis perpetuus manchmal während langer Kammerperioden zahlreiche kleine Wellen von hoher Frequenz im Venenpulse auftreten sieht, schien es von besonderem Interesse, die Ergebnisse unserer früheren Untersuchungen über das Verhalten des Venenpulses bei Flimmern der Vorhöfe noch durch die Mittheilung einiger Experimente zu ergänzen, welche eigens zur Entscheidung der Frage, ob überhaupt, in welcher Weise und unter welchen Umständen das Flimmern der Vorhöfe im Venenpuls zum Ausdruck kommen kann, unternommen wurden.

Von der bereits in unserer früheren Mittheilung gemachten Erwägung ausgehend, dass das Vorhofflimmern vor allem dann, wenn entsprechend lange Pausen zwischen den Kammerschlägen vorhanden sind, im Venenpuls zum Ausdruck kommen dürfte, suchten wir die Kammerthätigkeit während des Vorhofflimmerns zu verlangsamen; hierzu bedienten wir uns der Vagusreizung, theils der natürlichen dyspnoischen Erregung des Vaguscentrums, theils der künstlichen faradischen Reizung des peripheren Vagusstumpfes.

Obgleich wir mit der Möglichkeit rechneten, dass nur bei grossen Herzen ein Effect des Vorhofflimmerns im Venenpulse zu erkennen sein werde, ergab sich schon aus den ersten an Kaninchen angestellten Versuchen, dass unter der genannten Bedingung das Vorhofflimmern einen deutlichen Effect an der Venenpulscurve hervorrufen kann.

Die Kaninchen wurden curarisirt und künstlich ventilirt; nach Oeffnung des Thorax durch Spaltung des Sternums in der Medianlinie wurden die Bewegungen des rechten Herzohres und der Basis des rechten Ventrikels mit Hilfe der Knoll'schen Suspensionsmethode verzeichnet; der Arterienpuls wurde von der linken Carotis mittelst des Hürthle'schen Tonometers, der Venenpuls über der rechten äusseren Jugularvene in der Gegend oberhalb der rechten Clavicula mittelst Trichters in der im Institut üblichen Weise registrirt. Die gemeinsame Wurzel der rechten Art. subclavia und der rechten Carotis wurde zur Vermeidung einer gleichzeitigen Aufnahme von arteriellen Pulsationen durch den Trichter unterbunden. In das rechte Herzohr waren zum Zwecke der Faradisirung des Vorhofes Häkchenelektroden eingehakt.

Während der Verzeichnung des Venenpulses war die künstliche Ventilation stets suspendirt.

Die Veränderungen in der Thätigkeit der Vorhöfe, insbesondere das Flimmern, wurden stets noch durch die unmittelbare Inspection controllirt.

Ich beschränke mich darauf, aus der grossen Zahl der bei diesen Versuchen gewonnenen Curven zwei Beispiele wiederzugeben.

Figur 1 lässt den Effect des Vorhofflimmerns im Venenpuls während einer dyspnoischen Vagusreizung erkennen. Etwa 5 Secunden vor Aufnahme dieser Figur wurde die künstliche Ventilation ausgesetzt und der Vorhof durch eine kurzdauernde faradische Reizung des rechten Herzohres bei RA 7 zum Flimmern gebracht, das die Reizung sehr lange überdauerte.

Beobachtet man die Venenpulscurve in Figur 1, so fallen an derselben zweierlei Erhebungen auf: einzelne den Kammercontractionen ent-



sprechende, verhältnissmässig breite Wellen, die durch eine seichte Delle in ihrem Plateau ihre Zusammensetzung aus den Wellen v_k und v_{s+d} verrathen, und zahlreiche, nicht viel niedrigere, doch bedeutend schwächere Wellen, die besonders bei längeren Kammerpausen sehr schön und regelmässig mit einer Frequenz von etwa 780 in der Minute hervortreten.

Diese letzteren Wellen waren nur während des Flimmerns der Vorhöfe zu sehen und verschwanden sofort, wenn das Flimmern sistirte; sie sind daher schon deswegen mit Sicherheit als *Effect des Vorhofflimmerns im Venenpulse anzusprechen.*

An der Suspensionscurve des Vorhofes kommt das Flimmern ebenfalls zum Ausdruck und zwar durch zahlreiche kleine Erhebungen, die bezüglich ihrer Zahl, ihrer Regelmässigkeit und ihres zeitlichen Auftretens den am Venenpulse beschriebenen Wellen entsprechen.

Die grossen Erhebungen der Vorhofsuspensionscurve sind durch die Kammerthätigkeit bedingt.

Auch an der Suspensionscurve der Kammer sieht man in den Pausen zwischen den einzelnen Kammercontractionen zahlreiche kleine, etwas weniger deutlich ausgeprägte Erhebungen, die mit denen des Venenpulses und der Vorhofsuspensionscurve correspondiren, wobei die Erhebungen der Kammersuspensionscurve etwas später beginnen als die des Venenpulses und der Vorhofsuspensionscurve.

Figur 2 wurde von einem anderen Kaninchen gewonnen. Figur 2b bildet die unmittelbare Fortsetzung von Figur 2a. Zur Verlangsamung der Kammerfrequenz wurde in diesem Versuch faradische Reizung eines peripheren Vagusstumpfes bei beiderseits durchschnittenen Vagis verwendet.

Mit der Vagusreizung sowie mit der das Vorhofflimmern auslösenden Vorhofreizung war schon etwa 7 Secunden vor Aufnahme von Figur 2 begonnen worden. Die Vagusreizung dauerte während der ganzen Zeit der Aufnahme von Figur 2; die Vorhofreizung wurde im Beginn von Figur 2b sistirt, am Ende derselben neuerlich vorgenommen.

Das Flimmern der Vorhöfe überdauerte die erste Reizung etwa $1^1/_2$ Secunden. Nach einer kurzen postundulatorischen Pause begann das Herz wieder coordinirt zu schlagen.

An der Venenpulscurve fallen, wie in Figur 1, zahlreiche kleine, sehr frequente (820 in der Minute), hier etwas weniger regelmässige Wellen auf, die besonders in den Pausen zwischen den der Kammerthätigkeit entsprechenden Erhebungen zum Ausdruck kommen. Die Abhängigkeit dieser Wellen vom Flimmern geht sehr deutlich aus dem Umstande hervor, dass sie in dem Augenblick des Aufhörens des Flimmerns aus der Venenpulscurve verschwinden, um erst wieder mit dem durch eine neuerliche Vorhofreizung ausgelösten Flimmern in Erscheinung zu treten.

In diesem Versuch kommen die Flimmerbewegungen des Vorhofes in der Suspensionscurve desselben nicht zum Ausdruck; sie stellt während der Dauer des Flimmerns eine nahezu gerade Linie dar, an der nur einige seichte Einkerbungen, bedingt durch die Kammerthätigkeit, zu sehen sind. Der Moment des Aufhörens des Vorhofflimmerns prägte sich, wie durch die gleichzeitige Inspektion des Vorhofes festgestellt wurde, durch eine deutliche Senkung der ganzen Curve (bei x) aus.

Die Unruhe in der Kammersuspensionscurve rührt nicht vom Vorhofflimmern her, da sie auch nach Sistirung desselben bestehen bleibt[1]).

Im Hinblick auf die Analyse des Venenpulses beim Pulsus irregularis perpetuus sei in Kürze noch auf einige Details der Venenpulscurve in Figur 2 eingegangen.

Die durch das Flimmern bedingten Wellen gehen an einzelnen Stellen der v_k-Welle in einem Intervall voran, wie die a-Welle zur Zeit der regelmässigen Schlagfolge. Es geht aus dieser Beobachtung hervor, dass man bei der Analyse des Venenpulses beim Pulsus irregularis perpetuus, wenn während langer Kammerpausen kleine Wellen im Venenpuls auftreten, nicht jede Erhebung, die der v_k-Welle in dem sonst der a-Welle zukommenden Intervall vorangeht, als Ausdruck eines coordinirten Vorhofschlages auffassen darf.

An einzelnen Stellen confluirt die v_k-Welle mit einer ihr vorangehenden, durch das Flimmern bedingten Erhebung zu einer einzigen Welle, wie man oft noch an einem entsprechenden Knick in dieser Welle sehen kann. Es kann hierdurch leicht eine Aenderung in der Grösse des Intervalles v_k — c vorgetäuscht werden, ein Umstand, der bei der Analyse klinischer Curven von Belang sein kann.

Bezüglich der Umstände, von welchen das Sichtbarwerden eines Effectes des Vorhofflimmerns im Venenpulse abhängig ist, haben unsere Versuche, wenn man von der bereits oben näher besprochenen Verlangsamung absieht, keine sicheren Anhaltspunkte geliefert.

Von grösster Bedeutung ist — wie überall da, wo es sich um das Studium von Details des Venenpulses handelt — die Art der Aufnahme der Venenpulscurve. Der Trichter muss bezüglich seiner Grösse passend gewählt sein, sehr leicht, dabei doch ganz luftdicht der Stelle der stärksten Pulsation aufsitzen, der Schreibapparat sehr empfindlich sein.

Von geringerem Belang erscheint die Grösse der Füllung des rechten Vorhofes, wir haben sowohl bei sehr starker Füllung desselben, wie z. B. in Figur 1, als auch bei sehr geringer Füllung, wie z. B. in Figur 2, einen sehr deutlichen Effect des Vorhofflimmerns im Venenpulse sehen können.

Ob das Fehlen des Ausdruckes der Flimmerbewegung an der Suspensionscurve in Figur 2 mit der in diesem Versuche vorhandenen geringen Füllung des Vorhofes zusammenhängt, möge dahingestellt bleiben.

In einem Versuche konnten wir eine Vergrösserung der durch das Vorhofflimmern bedingten Wellen des Venenpulses mit zunehmender Erstickung beobachten.

Auf die Grösse des Versuchsthieres scheint es nicht sehr anzukommen. Unsere an Kaninchen angestellten Versuche zeigen jedenfalls, dass man bei sehr kleinen Verhältnissen einen Effect des Vorhofflimmerns im Venenpuls sehen kann. Es gelingt dies ebenso an grossen Hunden,

1) Es sei hier darauf aufmerksam gemacht, dass die Herabsetzung der Kammerfrequenz durch die Vagusreizung während des Vorhofflimmerns geringer ist, als nach Sistirung desselben.



wie aus einer inzwischen erschienenen Mittheilung von Thomas Lewis[1]): „Auricular fibrillation and its relationship to clinical irregularity of the heart“ hervorgeht.

Lewis hat in den Experimenten, in denen er den Ausdruck des Vorhofflimmerns im Venenpuls studirte, ausser letzterem nur noch den Femoralpuls verzeichnet. Bei der Aufnahme der seiner Mittheilung beigefügten Curven waren nach Application der Elektroden am Vorhof die Oeffnungen im Thorax wieder geschlossen worden, also die bei Untersuchung des Flimmerns so wichtige gleichzeitige Inspection des Vorhofes unmöglich.

Er beobachtete bei den durch das Vorhofflimmern bedingten Wellen eine Frequenz von 700, also eine Zahl von derselben Grössenordnung wie sie in den hier beschriebenen unter vergleichbaren Bedingungen vorgenommenen Versuchen festgestellt wurde.

Erklärung der Figuren auf Tafel XII.

A = Vorhof, V = Kammer (beide mittelst Suspensionsmethode verzeichnet), C = Carotis (mit Hürthle'schem Tonometer), J = Venenpuls (mit Trichter aufgenommen).

a = Vorhof-, v_k = Kammerklappen-, v_s = Kammerstauungs-, v_d = kammerdiastolische Welle.

Figur 2b wurde unmittelbar nach Figur 2a gewonnen.

Sämmtliche Curven sind von links nach rechts zu lesen. Die Zeit ist in Secunden angegeben.

---

1) Thomas Lewis, Auricular fibrillation and its relationship to clinical irregularity of the heart. Heart. Vol. I. No. 4. p. 306. 1910.



XXVII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Universität Berlin.

Ueber die klinische Verwerthbarkeit und das Wesen der Complementbindungsreaction bei Tuberculose nach Marmorek[1]).

Von

Dr. **D. Klinkert,** Rotterdam.

Nachdem Bordet und Gengou zum ersten Male durch ihre Complementbindungs-Methode festgestellt hatten, dass bei der Tuberculose der Thiere nach geeigneter Vorbehandlung Antikörper von Amboceptorencharakter nachzuweisen sind, haben in den späteren Jahren zahlreiche Forscher sich mit der Frage beschäftigt, in wie weit auch bei der menschlichen Tuberculose dies der Fall sei.

Wassermann und Bruck konnten, bei der Verwendung von Koch'schem Alt- und Neutuberculin als Antigen, in dreizehn darauf untersuchten Fällen aller Stadien der Lungentuberculose zwar kein einziges Mal eine specifische Complementbindung nachweisen, dagegen fanden sie Antituberculinamboceptoren im Blute solcher Tuberculöser, die längere Zeit mit Tuberculin zu therapeutischen Zwecken gespritzt worden waren. Citron war der erste, welcher in einem Falle von acuter tuberculöser Pneumonie und Pleuritis exsudativa die Antituberculinamboceptoren auch bei fehlender Tuberculinbehandlung nachwies. Die weiteren Untersuchungen von Lüdke, Cohn, Bauer, Foà und Koch u. A. bestätigten diese Befunde, so dass sich also herausstellte, dass bei Tuberculösen, welche eine Behandlung mit Tuberculin überstanden hatten, diese Amboceptoren öfter auftreten, das Vorkommen aber auch bei unbehandelten Fällen, wenngleich viel seltener, nachweisbar ist. Es würde zu weit führen, auf die allgemein-pathologische und prognostische Bedeutung dieser Befunde hier einzugehen, nur das möchte ich hervorheben, dass von einer wirklich practisch-diagnostischen Verwerthung dieser Befunde nur ausnahmsweise die Rede sein kann, weil der Befund zu selten ist.

Umsomehr musste es Aufsehen erregen, als Marmorek in der Presse médicale 1909 mittheilte, eine serodiagnostische Methode aus-

1) Vergl. hierzu: Jul. Citron und D. Klinkert, Ueber den biologischen Nachweis lipoider Substanzen durch die Complementbindungsmethode im Blut und Harn bei Tuberculose und deren Bedeutung. Berl. klin. Wochenschr. 1910. No. 35.



gearbeitet zu haben, durch welche man im Stande sei, mit Hülfe der Bordet-Gengou'schen Methode aus dem Urin und Blutserum in klinisch brauchbarer Weise die Tuberculose zu diagnosticiren. Während Bauer und Frugoni in ihrer Nachprüfung, die sie freilich in unzweckmässiger Weise ausführten, zu einem anderen Ergebnis kamen, konnten Jacobson und später Bergeron Marmorek's Befunde in einer grossen Anzahl von Fällen bestätigen. Es wird in der folgenden Arbeit geprüft werden, wieweit sich diese Widersprüche erklären lassen, weiter wollen wir versuchen nachzuforschen, wieweit die theoretischen Anschauungen Marmorek's über seine Reaction zutreffend sind. Die Arbeit zerfällt in zwei Theile. Der erste Theil beschäftigt sich mit den klinischen Resultaten unserer Untersuchungen, der zweite Theil wird die experimentelle Kritik und unsere Schlussfolgerung umfassen.

Marmorek ging bei seinen Versuchen von folgendem Gedanken aus. Im Blut der Tuberculösen, besonders bei bestehendem Fieber, kreise ein specifisches Gift, das auch mit dem Harn ausgeschieden werde. Gegen dieses Gift enthalte das Marmorek-Serum einen specifischen Antikörper. Zum Nachweis des Giftes meinte Marmorek die Complementbindungsmethode benutzen zu können und er baute nach diesen Principien folgende Untersuchungsmethode aus: 0.15 (später 0,2) Serum des Patienten oder 0,2 (später 0,3) frischer Harn wird mit 0,3 Marmorek-Serum und 0,05 frischem Meerschweinchen-Serum als Complement gemischt und für eine Stunde in den Brutschrank gestellt und dann eine bestimmte Menge sensibilisirter rother Blutkörperchen zugesetzt. Nach $^3/_4$ Stunde Verbleiben im Brutschrank hat sich die Reaction vollzogen. Bleibt die Hämolyse aus, so muss angenommen werden, dass eine specifische Complementbindung stattgefunden hat, anders gesagt, dass beim Ausbleiben der Hämolyse der Antikörper (Marmorek - Serum) sein specifisches Antigen unter Betheiligung des Complements gebunden hat.

Die Untersuchungen fanden statt bei 600 Personen (306 Serum, 294 Urin). Nur in 28 Fällen (5 pCt.) stimmte der Ausfall der Reaction nicht mit dem klinischen Befunde, in den anderen 572 Fällen bestätigte die serodiagnostische Methode die klinischen Diagnosen. In einer Arbeit Bergeron's, welche ungefähr ein Jahr später in der Presse médicale erschienen ist, werden diese Angaben Marmorek's im Grossen und Ganzen bestätigt. Die Technik der Reaction war dieselbe, als Antigen wurde nur frischer Harn benutzt. Bergeron giebt aber genauere Angaben über die untersuchten Fälle, weshalb wir auch seine Resultate hier folgen lassen.

72 Fälle von fiebernden Tuberculösen gaben:

63 × complete Hemmung der Hämolyse	(Reaction +)
7 × partielle „ „ „	
2 × eine Spur „ „ „	(Reaction zweifelhaft)

42 Fälle von leicht fiebernden oder fieberfreien Tuberculösen gaben:

14 × complete Hemmung	(Reaction +)
9 × partielle „	(„ +)
18 × Spur „	(„ zweifelhaft)



14 Fälle von Tuberculose der serösen Häute gaben:

7 × complete Hemmung . . . . . (Reaction +)
7 × partielle „ . . . . . . („ +)

74 Fälle von sicher nicht Tuberculösen gaben:

7 × partielle Hemmung . . . . . („ +)
67 × keine „ . . . . . . („ —)

Soweit die französischen Befunde, die beim ersten Anblick ausserordentlich günstig erscheinen. Die Methode wäre der Einfachheit wegen als ein merklicher Fortschritt in unserem diagnostischen Können zu bezeichnen.

Prüft man aber die französische Untersuchungstechnik genauer, dann stellen sich einige Bedenken ein. Es fehlen zunächst einige Controlen. In der Originalmethode wird folgendermaassen gearbeitet: Zunächst bestimmt man die geringste Hämolysinmenge, die in $^3/_4$ Stunde 0,3 ccm 5 proc. Hammelblutaufschwemmung bei Gegenwart von 0,05 ccm frischem Meerschweinchencomplement auflöst. Es wird nun geprüft, ob und welchen Einfluss auf die Hämolyse der 1 Stunde vorhergehende Zusatz des zu untersuchenden Urins resp. Serums + Marmorek-Serum hat. Hierbei fehlen aber die Controlen über den Einfluss des Urins bezw. Patientenserums allein und des Marmorek-Serums allein auf die Hämolyse.

Es war darum unsere erste Aufgabe, die Technik der Reaction mit Beibehaltung der ursprünglichen Principien in folgender Weise zu ändern:

In einem Vorversuch wurde jedesmal die hemmende Wirkung der zu benutzenden Componenten einzeln geprüft und bei der später folgenden Reaction nur die Hämolysenmenge benutzt, welche im Stande war, beide Componenten in einer bestimmten Zeit vollständig zu lösen.

Zur Illustration mögen folgende Protokolle dienen:

Vorversuch.

A.

1 Std. Brutschrank				
Urin	Complement	Hammelblut	Hämolysinmenge	Hämolyse
0,3	0,05	0,3 ccm 5 proc.	1 ccm $^1/_{800}$	Complet
0,3	„	„	0,5 „ „	Complet
0,3	„	„	0,25 „ „	Incomplet

B.

1 Std. Brutschrank				
Serum Marmorek	Complement	Blut	Hämolysinmenge	Hämolyse
0,3	0,05	0,3 ccm proc.	1 ccm $^1/_{800}$	Complet
0,3	„	„	0,5 „ „	Complet
0,3	„	„	0,25 „ „	Complet

Die Hämolysinmenge, welche genügt, um beide Componenten vollständig zu lösen, beträgt für diesen Fall also 0,5 ccm einer Lösung 1 : 800.



Hauptversuch.

1 Std. Brutschrank					
Urin	Serum Marmorek	Complement	Blut	Hämolysinmenge	Hämolyse
0,3	0,3	0,05	0,3 ccm 5 proc.	0,5 ccm $^1/_{800}$	Incomplet (0)
—	0,3	"	"	"	Complet
0,3	—	"	"	"	Complet

Im Falle, dass die Hämolyse 0 oder incomplet ist, ist die Reaction als positiv zu bezeichnen. Die Reaction ist abzulesen im Moment, wo die beiden Controlröhrchen vollständig gelöst sind.

Obwohl auch in dieser modificirten Form die Technik der Reaction von der sonst in unserem Laboratorium üblichen Methodik abwich, blieben wir doch bei ihr, um unsere Resultate möglichst mit denen Marmorek's vergleichen zu können.

Wir arbeiteten im Anfang nach dem Vorschlage Jacobsons statt mit der Complementmenge 0,05, mit nur 0,025.

Bei dieser Versuchstechnik gaben 31 Fälle eine positive Reaction, wovon 24 tuberculös waren (fiebernd und fieberfrei) und 7 nicht tuberculös. Negative Reaction gaben 20 Fälle, wovon 13 tuberculös, 7 nicht tuberculös waren. Also in Procent gerechnet war die Reaction in 65 pCt. bei Tuberculose, in 50 pCt. bei fehlender Tuberculose positiv. Von einer Specificität konnte also hier nicht gesprochen werden. Wir verliessen darum diese Modification und benutzten weiter stets 0,05 frisches Complement, wie Marmorek selbst dies angegeben hat.

Wir untersuchten drei Pleuraflüssigkeiten, wovon eine positiv, zwei negativ reagirten. Auch Blutproben kamen zur Untersuchung. Wir konnten nur in wenigen Fällen eine sicher positive Reaction bekommen, so dass wir hier die Angaben Marmorek's zwar principiell bestätigen können, aber über die Häufigkeit dieses Befundes zu einem anderen Ergebniss kommen. Hierbei hat möglicher Weise der Normalhämolysingehalt des Menschenserums für Hammelblut die Reaction beeinflusst. Es hat sich die Menge Hämolysin, welche nöthig war, um das Marmorekserum allein zu lösen, diesem Normalhämolysin hinzu addirt, und so die sonst möglicher Weise positive Reaction in eine negative umgewandelt.

Unsere weiteren Ausführungen betreffen nur die untersuchten Harnproben. Zum Verständniss der Tabellen möchten wir folgendes bemerken.

Von untersuchten Fällen fiebernder Tuberculose reagirten positiv 55 pCt., von fieberfreier Tuberculose 44 pCt., von Nichttuberculösen (Gesunde und Kranke) 23 pCt. Obwohl also zum Theil die Angaben Marmorek's und Bergeron's bestätigt wurden, kann die Reaction nicht als streng specifische bezeichnet werden, dafür ist die Procentzahl der nichttuberculös positiv Reagirenden zu gross. Bemerkt muss aber werden, dass höchst wahrscheinlich diese Zahl geringer gewesen wäre, wenn wir nicht aus später zu erörterndem Grunde mit Absicht solche Nichttuberculöse, von denen wir erwarteten, dass sie positiv reagiren könnten, in unsere Untersuchung hineingezogen hätten. Wir meinen Fälle von acutem Gelenkrheumatismus, Diabetes mellitus, Carcinom und Paralysis progressiva. Es stellte sich



Untersuchte Fälle.

Lfde. No.	Tuberculose		Andere Krankheiten	Reaction	
	mit Fieber	fieberfrei		positiv	negativ
1	1	—	—	+	
2	1	—	—	+	
3	1	—	—	+	
4	—	—	Gesund		—
5	—	1	—	+	
6	—	1	—	+	
7	—	1	—		—
8	—	—	Gesund	+	
9	1	—	—	+	
10	1	—	—		—
11	—	1	—		—
12	1	—	—		—
13	1	—	—		—
14	1	—	—		—
15	1	—	—	+	
16	—	1	—	+	
17	1	—	—	+	
18	—	1	—		—
19	—	—	Gesund. Pirquet —		—
20	—	—	„		—
21	—	—	„		—
22	—	—	„	+	
23	—	1	—	+	
24	—	1	—	+	
25	—	Tuberc. Iritis	—	+	
26	1	—	—		—
27	1	—	—	+	
28	1	—	—		—
29	1	—	—	+	
30	—	1	—		—
31	—	1	—	+	
32	—	1	—	+	
33	—	—	Ischias	+	
34	—	—	Magenleiden		—
35	—	—	Anämie		—
36	—	1	—		—
37	—	—	Pneumoniereconval.		—
38	—	—	Anämie		—
39	—	—	Ulc. ventriculi?		—
40	—	—	Myopathia cordis		—
41	—	—	Emphysema pulm.		—
42	—	1	—		—
43	—	1	—		—
44	—	—	Multiple Sklerose?		—
45	—	—	Carcin. oesoph.		—
46	—	—	—		—
47	—	Calmette +	—	+	
48	—	Tubp.eritonei	—	+	
49	—	—	Nervenleiden		—
50	—	—	Enteroptose		—
51	—	—	Pneumonie		—
52	—	—	Rheumat. chronic.		—
53	—	1	—		—
54	—	1	—	+	
55	—	1	—		—
56	—	1	—		—
57	—	1	—		—
58	—	1	—		—
59	—	1	—	+	
60	—	1	—	+	

Lfde. No.	Tuberculose		Andere Krankheiten	Reaction	
	mit Fieber	fieberfrei		positiv	negativ
61	—	1	—		—
62	—	1	—		—
63	—	1	—		—
64	—	1	—		—
65	1	—	—	+	
66	—	1	—		—
67	—	—	Carc. ventr.		—
68	—	—	Maligne Lymphome	+	
69	—	—	Carcin. Mammae		—
70	—	1	—	+	
71	—	1	—		—
72	—	—	Lymphat. Leukämie		—
73	—	Tbc.peritonei	—	+ +	
74	—	—	Gesund (gute Function)		—
75	—	—	"		—
76	—	—	"		—
77	—	—	"		—
78	—	—	"		—
79	—	—	"		—
80	—	—	"		—
81	—	—	"		—
82	—	—	"		—
83	—	—	"		—
84	—	—	Paralysis progressiva	+	
85	—	—	"	—	
86	—	—	"	—	
87	—	—	"	+	
88	—	—	"	+	
89	—	—	Rheumat. acutus	+	
90	—	—	Vitium cordis		—
91	1	—	—	+	
92	1	—	—		—
93	1	—	—	+	
94	—	—	Typhus abdominalis		—
95	1	—	—		—
96	1	—	—	+	
97	—	—	Bleiintoxication		—
98	—	—	Typhus abdom.		—
99	—	—	Gesund		—
100	—	—	"		—
101	—	—	Vitium cordis		—
102	—	1	—		—
103	—	1	—		—
104	—	1	—	+	
105	—	1	—		—
106	—	1	—		—
107	—	1	—		—
108	—	1	—		—
109	—	1	—		—
110	—	—	Carc. ventric.		—
111	—	—	Ulc. ventric.		—
112	—	—	Gesund		—
113	—	1	—	+	
114	—	1	—	+	
115	—	Tbc. laryngis	—	+	
116	—	1	—		—
117	—	1	—		—
118	—	—	Cholelithiasis		—
119	—	1	Abortus		—
120	—	—	Beckentumor		—
121	—	—	Rheumat. acutus		—

Lfde. No.	Tuberculose		Andere Krankheiten	Reaction	
	mit Fieber	fieberfrei		positiv	negativ
122	—	—	Rheumat. acutus	+	
123	—	1	—	+	
124	—	—	Paralys. agitans		—
125	—	—	Diabetes mell.	+	
126	—	—	Rheumat. acutus	+	
127	—	—	Little	+	
128	—	1	—	+	
129	—	1	—	+	
130	—	—	Diabetes mell.	+	
131	—	—	"	+	
132	—	1	—	+	
133	1	—	—		—
134	—	1	—	+	
135	—	1	—		—
136	—	1	—		—
137	—	1	—		—
138	—	—	—		—
139	1	—	—	+	
140	1	—	—		—

auch wirklich heraus, dass diese Fälle in einer grösseren Zahl positiv reagirten im Vergleich mit anderen Krankheiten (acuter Gelenkrheumatismus alle +, Diabetes mellitus ebenso, Paralysis progressiva $^3/_5$, nur Carcinoma alle negativ).

Weiter kann man sehen, dass auch klinisch vollkommen gesunde Personen, und auch selbst ein Säugling, welcher eine negative Pirquetreaction gezeigt hatte, gelegentlich positiv reagiren können. Wir verfolgten bei diesen positiv reagirenden Fällen, wie sich die Reaction einige Tage hintereinander untersucht verhielt in Vergleich mit sicher tuberculös positiv reagirenden Patienten, und fanden das bemerkenswerthe Resultat, dass die sicher Tuberculösen dauernd (8 Tage hintereinander untersucht) die Reaction gaben, während bei den nicht Tuberculösen die Reaction meist negativ geworden war.

Zehn als Controllfälle untersuchte Gardesoldaten reagirten sämmtlich negativ.

Aus diesen Zahlen ergab sich sofort, dass zwar von einer strengen Specificität der Reaction die Rede nicht sein kann, dass aber doch eine gewisse klinische Specificität besteht. Der positive Ausfall bei gesunden Personen kann vielleicht dadurch erklärt werden, dass bestimmte ausgeschiedene Nahrungsendproducte von Einfluss auf die Reaction sind. Wir kommen im zweiten Theil unserer Ausführungen hierauf noch zurück.

Erwähnt wurde schon oben, dass wir die Reaction als positiv bezeichneten, wenn im Moment, wo bei vollkommener Lösung der beiden Controllröhrchen (Urin allein und Serum Marmorek allein) eine totale oder partielle Hemmung der Hämolyse im Reactionsröhrchen vorhanden war. Dabei muss bemerkt werden, dass nur in einer kleinen Procentzahl der Fälle eine wirklich vollkommene Hemmung zu verzeichnen war, in den meisten Fällen nur eine partielle.



Es lag daher nahe, und auch wir waren zuerst zu dieser Auffassung geneigt, dass überhaupt bei dieser Reaction von einer Complementbindung die Rede nicht sein könnte, sondern dass wir es hier nur zu thun hätten mit einer Summation von Hemmungen, die uns auch aus der Literatur über die Antituberculinfrage zu gut bekannt war. Dagegen sprechen aber folgende Ueberlegungen und Beobachtungen. Schon die Zahlen Marmorek's und Bergeron's geben uns einen Fingerzeig, dass, wenn auch die Technik nicht einwandsfrei war, doch der grosse Unterschied zwischen der Procentzahl bei Tuberculose und anderen Krankheiten kaum anders zu erklären war, als durch Annahme einer gewissen Specificität der Reaction. Unsere Resultate bestätigten diese Auffassung. Es zeigte sich beim Ausführen der Reaction aber noch Folgendes. Sehr oft konnten wir beobachten, dass in negativen Fällen der Urin allein oder auch das Marmorekserum allein die Hämolyse etwas hemmte oder verzögerte, dass aber die Combination Urin + Marmorekserum sich früher löste, als die einzelnen Controlröhrchen.

Dieses Phänomen war unserem Laboratorium von der Wassermann'schen Reaction her geläufig und zeigte, dass es sich nicht um eine einfache Addition handeln könne, dass vielmehr in dieser Beziehung die Marmorek'sche Reaction eine gewisse Aehnlichkeit mit der Complementbindung bei Syphilis darbot.

II.

Soweit die klinischen Resultate und die Technik der Reaction. Es erübrigte sich nun, zu versuchen, uns Klarheit über das Wesen der Reaction zu verschaffen. Der Annahme Marmorek's, dass es sich um ein specifisches Tuberculosegift im Urin handele, stehen eine Reihe von Bedenken entgegen. Um ein echtes Toxin im Sinne des Diphtherietoxins kann es sich kaum handeln, da echte Toxine trotz der interessanten Befunde Nicolle's im Allgemeinen sich durch die Bordet-Gengou'sche Methode nicht nachweisen lassen. Um Tuberculin kann es sich auch nicht handeln, da Tuberculin mit Marmorekserum keine Complementbindung giebt. Es musste sich also um ein neues, sonst unbekanntes Gift der Tuberkelbacillen handeln. Unter diesen Umständen blieb also nichts anders übrig, als die einzelnen Componenten der Reaction, das Marmorekserum und Harnproben, welche positive Reaction gegeben hatten, auf ihre biologische und chemische Eigenschaft zu untersuchen.

Wir wollen mit dem Harn anfangen. Die erste Frage, welche wir uns vorlegten, war: Wie verhielt sich die wirksame Substanz(en?) gegenüber Erhitzen? Es zeigte sich, dass auch nach halbstündigem Kochen die Reaction sich nicht änderte. Dadurch war auch experimentell gezeigt, dass ein echtes Toxin nicht in Frage kommen konnte, eine Thatsache, welche schon aus unserem klinischen Resultate eindeutig hervortrat.

Zweitens versuchten wir, uns über die Moleculargrösse der fraglichen Substanz ein Urtheil zu bilden. Wir filtrirten dazu positiv reagirende Harnproben durch Bakterienfilter und stellten Parallelversuche zwischen



filtrirtem und nicht filtrirtem Urin an. Es zeigte sich absolut kein Unterschied, die in Frage kommenden Substanzen gehen quantitativ durch. Nun wurden die Löslichkeitsverhältnisse in den bekanntesten Lösungsmitteln gesucht. Wir gingen wie folgt vor: Eine bestimmte Quantität frischen Urins von einem Patienten, bei dem im Versuch am selben Tag gezeigt worden war, dass er mit Marmorekserum positiv reagirte, wurde im Vacuum eingetrocknet, der Rückstand in Alkohol, Aether oder Aceton aufgenommen, 12 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt; danach wurde centrifugirt, die klare Flüssigkeit decantirt, weiter im Vacuum eingedampft und der Rückstand in so viel 0,8proc. NaCl aufgenommen, als dem Anfangsvolumen Urin entsprach. Ebenso wurden die nicht löslichen Substanzen in dieselbe Menge Aqua destillata aufgenommen.

Es zeigten sich folgende Thatsachen. Die fragliche Substanz(en) ist alkohollöslich, acetonlöslich, aetherunlöslich. Die Salze des positiv reagirenden Harns haben mit dem positiven Ausfall der Reaction keine directe Beziehung. Wenn wir nämlich den Rückstand des Urins nach Alkoholextraction in die ursprüngliche Menge Aqua destillata aufnahmen und mit dieser Lösung, welche also dieselbe Salzconcentration enthielt, wie der Urin, die Reaction anstellten, fiel dieselbe absolut negativ aus.

Folgende Protokolle mögen den Gang der Versuche illustriren:

Frischer Harn eines Knaben, welcher an Tuberculosis peritonei erkrankt war. (Chronischer Ascites mit Kachexie — afebril.)

Urin	Marmorekserum	Complement	Hämolysin	Blut	Hämolyse
0,3	0,3	0,05	1 ccm $^1/_{800}$	0,3 (5 pCt.)	0
0,3	—	"	"	"	Complet
—	0,3	"	"	"	"

Alkoholextract in 0,85 NaCl	Marmorekserum	Complement	Hämolysin	Blut	Hämolyse
0,3	0,3	0,05	1 ccm $^1/_{800}$	0,3	Fast 0
0,3	—	"	"	"	Complet
—	0,3	"	"	"	"

Aetherextract in 0,85 NaCl	Marmorekserum	Complement	Hämolysin	Blut	Hämolyse
0,3	0,3	0,05	1 ccm $^1/_{800}$	0,3	Complet
"	—	"	"	"	"
—	0,3	"	"	"	"

Acetonextract in 0,85 NaCl	Marmorekserum	Complement	Hämolysio	Blut	Hämolyse
0,3	0,3	0,05	1 ccm $^1/_{800}$	0,3	Fast 0
0,3	—	"	"	"	Complet
—	0,3	"	"	"	"



Auch mit zwei stark positiv reagirenden Diabetesharnproben bekamen wir dieselben Extractionsresultate.

Die in Frage kommenden Substanzen sind also thermostabil, alkohol- und acetonlöslich, ätherunlöslich. Es ist vielleicht kein Zufall, dass die Substanzen sich chemisch ähnlich verhalten wie die Substanzen, welche bei der Wassermann'schen Reaction als Antigen in Frage kommen. Mehr als diese Thatsachen haben wir nicht feststellen können. Da zeigt sich vorläufig noch die Unmöglichkeit, die chemische Seite der biologischen Reaction in Angriff zu nehmen. Wir können uns nicht verhehlen, dass wir in dieser Beziehung wenig befriedigt sind. Es bleibt unangenehm, mit einem Gemisch von zum Theil bekannten alkohol- und acetonlöslichen Harnsubstanzen, zum Theil ganz unbekannten zu arbeiten und aus diesen Versuchen Schlüsse zu ziehen. Die weitere Bearbeitung in dieser Richtung war uns aber nicht möglich.

Wir möchten aber die Vermuthung aussprechen, dass wir es möglicher Weise mit Substanzen zu thun haben, welche in naher Beziehung stehen zum physiologischen und pathologischen Fett- resp. Lipoidstoffwechsel: diese Hypothese steht nicht im Widerspruch mit den chemischen Eigenschaften und findet Stütze in den klinischen Resultaten, welche zeigten, dass vor allem Krankheiten, welche einen gestörten Fettstoffwechsel zeigen [Tuberculose, progressive Paralyse und Diabetes mellitus; man denke an die Cobragiftreaction Calmette's bei Tuberculose und an die Lipoidämie bei Paralyse (Peritz) und bei Diabetes (Klemperer)], die Reaction von Marmorek gaben.

Von diesem Gesichtspunkte aus untersuchten wir auch noch, ob die in Frage kommenden Substanzen Cobragift activiren können.

Wie bekannt ist, zeigt das Blutserum von fiebernden Tuberculösen die Eigenschaft, das Cobragift zu activiren. Calmette meint, dass hier der erhöhte Lecithingehalt der auslösende Factor bei dieser Reaction ist.

Eindeutige Resultate bekamen wir nicht, als wir die positiv reagirenden Harne auf ihr Vermögen, Cobragift zu activiren, untersuchten. Die positiv reagirenden Harnproben zeigen an sich keine Activirung, möglicher Weise sind hier Salzhemmungen im Spiel. Der Alkoholextract in physiologischer Kochsalzlösung zeigte in einigen Fällen activirende Eigenschaften, aber nicht so wie das Lecithin, dazu war die Activirung viel zu schwach und zu langsam, sondern mehr im Sinne von Fettsäuren, die nach Kyes ebenfalls die Hämolyse beschleunigen.

Es scheint uns nicht wahrscheinlich, dass Lecithinausscheidung im Harn in Frage kommt, obwohl von anderen die Glycerin-Phosphorsäure im Harn nachgewiesen worden ist, die wohl als Spaltungsproduct des Lecithins aufzufassen ist, wodurch auch das vermehrte Vorkommen bei lymphatischer Leukämie und degenerativen Krankheiten des Nervensystems (Hammarsten) erklärt wird.



Urin Patient B (Marmorek ++).

Alkoholextract in 0,85 CaCl	Cobragift	Blut (Hammel)	Hämolyse nach 6 Stunden	Hämolyse nach 24 Stunden
0,5 ccm	0,5 ccm $^1/_{5000}$	1 ccm 5 proc. Emulsion	0	complet
„	—	„	0	incomplet
1 ccm	0,5 ccm	„	Spur	complet
„	—	„	0	incomplet
1,5 ccm	0,5 ccm	„	incomplet	complet
„	—	„	0	fast complet
—	0,5 ccm	„	0	fast 0
0,1 mg Lecithin	„	„	complet nach 10 Minuten	—

Auch hier empfindet man wieder das Unangenehme mit einem Gemisch von Substanzen zu arbeiten. Wir wollen auf diese Versuche keinen allzugrossen Werth legen, sie zeigen hier wieder die Möglichkeit, dass Substanzen, welche mit dem Fettstoffwechsel in Verbindung stehen, in Betracht kommen.

Versuche, durch Einspritzung von grösseren Lecithinmengen die negative Marmorekreaction in eine positive umzuwandeln, gaben ein negatives Resultat.

Hatten wir also die in Frage kommenden Substanzen wenigstens einigermassen definirt, so musste das Marmorekserum selbst untersucht werden.

Das Marmorekserum wird gewonnen durch Immunisirung von Pferden mit Culturen von sogenannten primitiven Tuberkelbacillen, i. e. ganz jungen Tuberkelbacillen, welche noch keine Säurefestigkeit besitzen und deren „Toxinen“. Marmorek meint, dass die Bacillen in ihrem Nahrungsmilieu ein Tuberculosetoxin produciren und dass das Pferdeimmunserum das specifische Antitoxin enthält, nachweisbar durch die schützende Wirkung des Serums bei künstlicher Infection.

Obwohl schon Marmorek selbst angegeben hat, dass sein Serum weder Tuberculin noch Antituberculin enthält, prüften wir zuerst das Serum gegen die verschiedenen Tuberculinpräparate. Wir können Marmorek's Angaben vollkommen bestätigen. Das Serum enthält auch kein Tuberculin, es giebt keine Complementbindung mit dem Höchster Tuberculoseserum. Da wir gefunden hatten, dass die reagirenden Harnsubstanzen alkohollöslich sind, prüften wir weiter, wie das Marmorekserum sich gegenüber alkoholischen Extracten aus Tuberkelbacillen verhielt, und prüften daneben das Höchster Tuberculoseserum, als Controllserum diente ein Meningokokkenserum. Die alkoholischen Extracte wurden wie folgt bereitet. Eine bestimmte Menge Tuberkelbacillensubstanz oder käufliche Bacillenemulsion wurde mit der 10fachen Menge Alcohol absolutus während 24 Stunden geschüttelt, die Flüssigkeit centrifugirt, die klare Schicht vorsichtig decantirt, in Vacuo getrocknet und dann zuerst wieder in kleinster Menge Alcohol absolutus aufgenommen und mit Kochsalzlösung weiter verdünnt. Wir bekamen so eine homogene Emulsion.

Alkoholextract Bacillenemulsion	Serum Marmorek	Complement	Hämolysin	Blut	Hämolyse
0,02	0,3	0,05	1 ccm $^1/_{600}$	0,3	complet
„	—	„	„	„	„
0,01	0,3	„	„	„	„
„	—	„	„	„	„
—	0,3	„	„	„	„

Es fand also keine specifische Complementbindung statt in diesem Versuch.

Alkoholextract Bacillenemulsion	Höchst-serum	Meningo-kokkenserum	Comple-ment	Hämolysin	Blut	Hämolyse
0,02	0,02	—	0,05	1 ccm $^1/_{200}$	0,3	0
„	—	—	„	„	„	complet
„	—	0,2	„	„	„	„
0,01	0,2	—	„	„	„	st. incomplet
„	—	—	„	„	„	complet
„	—	0,2	„	„	„	„
—	0,2	—	„	„	„	„
—	—	0,2	„	„	„	„

Auch gegenüber einem Extract aus trockenen Bacillenleibern und Tauruman enthält das Höchstserum Antikörper, wie der nächste Versuch zeigt, wobei zu gleicher Zeit mit unterbindenden Dosen gearbeitet worden ist.

Alkoholextract Bacillenleiber	Höchstserum	Complement	Hämolysin	Blut	Hämolyse
0,02	0,1	0,05	1 ccm $^1/_{400}$	0,3	0
„	—	„	„	„	incomplet
0,01	0,1	„	„	„	0
„	—	„	„	„	complet
0,005	0,1	„	„	„	0
„	—	„	„	„	complet
—	0,2	„	„	„	„

Es zeigte sich demnach mit Sicherheit, dass das Tuberculoseserum „Höchst“ neben Amboceptoren gegenüber dem specifischen Eiweisskörper der Tuberkelbacillen ebenfalls einen specifischen Antikörper gegen das Bacillenlipoid enthält, während das Marmorekserum sich negativ verhält.

Die Frage stellte sich entgegen: Was enthält das Marmorekserum dann wohl, oder ist es ein indifferentes Serum, welches keine Eigenschaften eines specifischen Immunserums besitzt?

Indifferent ist es nicht, das zeigt sofort folgender Versuch.

Marmorekserum	Cobragift	Blut	Hämolyse
0,5	0,5 ccm $^1/_{5000}$	1 ccm 5 proc.	complet
0,5	—	„	0
Normal-Pferdeserum			
0,5	0,5 ccm $^1/_{5000}$	1 ccm 5 proc.	Spur
0,5	—	„	0
—	0,5 ccm $^1/_{5000}$	„	0

Es activirt das Cobragift im Gegensatz zum Normal-Pferdeserum, es ist also wahrscheinlich reicher an (specifischen?) Lecithinkörpern, was auch aus dem nächsten Versuch hervorgeht. Es ist im Stande, die hemmende Kraft einer Cholesterinlösung von bestimmter Stärke zu neutralisiren.

Cholesterinlösung Emulsion	Marmorekserum	Complement	Hämolysin	Blut	Hämolyse
1,0	0,3	0,05	1 ccm $^1/_{1000}$	0,3	fast complet
"	—	"	"	"	0
0,5	0,3	"	"	"	complet
"	—	"	"	"	0
0,1	0,3	"	"	"	complet
"	—	"	"	"	"

Es zeigt also dieselbe Eigenschaft, welche nach Calmette's Versuchen auch die Sera von Schwertuberculösen besitzen. Die Frage lag demnach sehr nahe, ob wir nicht im Stande sein könnten, dass Marmorekserum bei der Reaction zu substituiren durch das Serum schwerkranker tuberculöser Menschen oder Thiere. Die Versuche mit menschlichen Seren fielen alle vollkommen negativ aus, welches Resultat möglicher Weise wieder abhängig ist von dem Gehalt an Normalhämolysin der menschlichen Sera gegenüber dem von uns benutzten Hammelblut. Ein positives Ergebniss gab aber das Serum eines kachektisch tuberculösen Meerschweinchens.

Stark positiv reagirender Harn	Marmorekserum	Complement	Hämolysin	Blut	Hämolyse
0,3	0,3	0,05	1 ccm $^1/_{800}$	0,3	incomplet
"	—	"	"	"	complet
—	0,3	"	"	"	"
	Tuberc. Meerschweinchenserum				
0,3	0,3	0,05	"	"	incomplet
"	—	"	"	"	complet
—	0,3	"	"	"	"
	Normal-Meerschweinchenserum				
0,3	0,3	"	"	"	"
"	—	"	"	"	"
—	0,3	"	"	"	"

Hier zeigt sich also die erste specifische Eigenschaft des Marmorekserums. Es enthält wahrscheinlich ähnliche Antikörper wie das Serum schwerkranker Thiere. Da wir wissen, dass bei dieser chronischen Infection autolytische Organdegenerationen eine gewisse Rolle spielen, lag es nahe, das Wesen der Marmorekreaction in dieser Richtung zu suchen. Wir prüften demnach das Serum gegenüber dem Lecithin, Cholesterin und ölsaurem Natron, von welchen Substanzen wir mit Wahrscheinlichkeit sagen können, dass sie bei der Autolyse eine bestimmte Rolle spielen. Das Verhalten gegenüber Cholesterin sahen wir schon oben, von einer specifischen Bindung kann keine Rede sein, vielmehr



neutralisirt die vermehrte Lecithinmenge die hemmende Kraft des Cholesterins. Auch mit dem ölsauren Natron fand keine Bindung statt. Nur mit dem Lecithin sahen wir eine schwache Bindung, es ist aber fraglich, ob es sich hier nicht um eine Addition von Hemmungen handelt.

Lecithin	Marmorekserum	Complement	Hämolysin	Blut	Hämolyse
1 mg	0,3	0,05	1 ccm $^1/_{1000}$	0,3	0
"	—	"	"	"	0
0,5	0,3	"	"	"	0
"	—	"	"	"	0
0,1	0,3	"	"	"	incomplet
"	—	"	"	"	"
0,05	0,3	"	"	"	"
"	—	"	"	"	complet
0,01	0,3	"	"	"	fast complet
"	—	"	"	"	complet
0,005	0,3	"	"	"	fast complet
"	—	"	"	"	complet

Wie ist dies alles zu erklären? Das wahrscheinlichste ist Folgendes. Wir haben im Marmorekserum ein Serum, das bestimmte Antikörper enthält, welche nicht gerichtet sind gegen Derivate der Tuberkelbacillen selbst, sondern vielmehr ebenso wie das Serum von Lueskranken gegen bestimmte Organproducte, welche bei der Vergiftung während einer chronischen Tuberculoseinfection entstehen. Ebenso wie auch die syphilitischen Sera mit specifischem Antigen (luetischem Leberextract) und mit unspecifischem alkoholischem Extract aus Meerschweinchenherzen reagiren können, so reagirt auch das Marmorekserum mit ähnlichen Derivaten, welche alkohollöslich und ätherunlöslich sind und unter Umständen in den Urin übergehen, aber auch mit unspecifischen (von der Nahrung?) abhängigen Substanzen. Da die Reaction nur schwach ist, können diese Substanzen nur in Spuren anwesend sein. Das ist wenigstens für uns die am meisten wahrscheinliche Lösung dieser zum Theil noch unklaren Fragen.

Wollen wir am Schluss unser Gesammturtheil zusammenfassen, dann möchten wir Folgendes sagen:

Die Marmorekreaction verdient für das Studium der Complementbindung bei der Tuberculose ein hohes wissenschaftliches Interesse. Ihre Resultate sind aber nicht specifisch genug, um in ihr einen wesentlichen practischen Fortschritt unserer klinischen Serodiagnostik begrüssen zu können[1]).

Literatur.

A. Marmorek, Presse médicale. 1909. No. 2. — A. Bergeron, Presse médicale. 1910. No. 1. — Bauer, Münchener med. Wochenschr. 1909. No. 2. — C. Frugoni, Berl. klin. Wochenschr. 1909. No. 38. — C. Frugoni, Policlinico. 1910.

1) Wir möchten an dieser Stelle nicht unterlassen, Herrn **Marmorek** unseren besten Dank auszusprechen für sein liebenswürdiges Entgegenkommen und Zusendung grösserer Mengen seines Serums.



XXVIII.

Aus der chirurg. Klinik u. Poliklinik der Kgl. Universität zu Marburg.

Die Wirkung doppelseitiger Nierenexstirpation bei Parabiose-Ratten.

Von

Walther Birkelbach, Marburg.

Die durch die Untersuchungen von Sauerbruch und Heyde in die experimentelle Pathologie eingeführte Parabiose ist in letzter Zeit als Hülfsmittel bei einer Reihe von experimentellen Untersuchungen benutzt worden. Man hat die Methode zur Lösung verschiedenster Fragestellungen herangezogen, bei denen es darauf ankam, festzustellen, ob irgend welche pathologischen Stoffe eines mit einem anderen künstlich vereinigten Thieres auf dieses übergehen, und dieses zweite Thier krank machen, beziehungsweise, ob Schutzstoffe bei bestimmten Erkrankungen in dem ersten oder auch in dem zweiten Thier gebildet werden.

So wurde auf diese Weise durch Kraus, Ranzi und Ehrlich festgestellt, dass die Verbreitung des Tetanus- und des Lyssa-Toxins nicht von einem Thier auf das andere stattfindet, vermuthlich weil an der Vereinigungsstelle Nervenanastomosen nicht zur Ausbildung gelangen.

Weiter prüften Friedberger und Nasetti, sowie Ehrlich und Ranzi die Gesetze der Antikörperbildung bei zwei vereinigten Thieren.

Andere Arbeiten suchten mit Hülfe der Parabiose die Frage zu entscheiden, ob bei gewissen pathologischen Zuständen (Urämie, Ileus, Diabetes) eine Toxin- oder Reflexwirkung vorliege.

Die Möglichkeit, derartige Versuche auszuführen, besteht deshalb, weil infolge anatomischer Verbindung ausreichende Gefäss- und Lymphbahnen zur Verfügung stehen, um einen Saftaustausch zu vermitteln. Diese Thatsache beweisen die ersten Untersuchungen Sauerbruch's und Heyde's, durch die festgestellt ist, dass schon bei Thieren durch einfache Vereinigung der Haut und Musculatur eine hinreichende Gefässcommunication zu Stande kommt, die sich sowohl mikroskopisch, wie auch functionell durch geeignete Experimente nachweisen liess (vergl. die betreffenden Arbeiten). Bei peritonealvereinigten Thieren sind die Bedingungen für die wechselseitige Resorption noch günstiger, so dass die Blutgefässcommunication neben ihr zurücktritt. Auf diese Thatsache sei deshalb besonders hingewiesen, weil neuerdings von Christea und Deuk das Bestehen einer Blutgefässcommunication be-



zweifelt wird und speciell das Ergebniss der Goldmann'schen Injectionsversuche bei Parabiosethieren. Wer die Präparate Goldmann's gesehen hat, ist überrascht über die Fülle von Gefässanastomosen zwischen beiden Thieren, die selbst makroskopisch sichtbar sind.

Die interessanten Untersuchungen an Parabiosethieren hatten bei aller Verschiedenheit der einzelnen Fragestellungen das gemeinsame Ergebniss, dass es sich bei der Parabiose um eine biologisch-physiologische Einheit zweier anatomisch vereinigter Thiere handelt und dass irgend welche Veränderungen der Säfte des einen entsprechende oder Wechselbeziehungen zum anderen Thier hervorrufen.

Auf dem Mikrobiologen-Congress berichteten Kraus, Ranzi und Ehrlich, dass sie nach 5tägiger Parabiose bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen heterologes Serum und Trypanosomen, die einem Thier injicirt wurden, im zweiten Thier nachgewiesen haben. Bei subcutaner Injection kleiner Mengen abgetödteter Typhus- und Cholerabacillen hatten sie Agglutinine im zweiten Thier erst nach 24 Tagen feststellen können, während diese in den ersten 12—13 Tagen nicht gefunden wurden; sie nahmen daher einen secundären Uebergang der Agglutinine auf das zweite Thier an. Für diese Annahme sprach auch ein weiterer Versuch an parabiotisch vereinigten Affen; bei diesen veranlasste nach 3maliger Vaccination des einen Thieres — das letzte Mal ohne irgend welche Reaction — die Impfung des anderen Thieres sofort Pustelbildung. Im Gegensatz zu ihnen theilten Friedberger und Nasetti mit, dass sie bei ihren analogen Versuchen beim Kaninchen die Bildung von Antikörpern in beiden Thieren annehmen müssten.

Albrecht und Hecht fanden, dass bei parabiotischen Thieren die Ueberpflanzung von Mäusecarcinom schlechter gelang, als bei Controlthieren, und kamen zu der Ansicht, dass das gesunde Thier einen hemmenden Einfluss auf das inficirte Thier ausübe. Zu analogem Resultate gelangten in Bezug auf diese Frage auch Kraus, Ranzi und Ehrlich, indem bei einer Parabiose einer Tumorratte und einer normalen Ratte die Reinfection nach 7tägiger Vereinigung versagte, während sie an Controlratten positiv ausfiel.

Forschbach glaubte, dass der Diabetes eines pankreaslosen Thieres durch die Parabiose eines gesunden verhindert oder auf einen geringen Grad herabgemindert werden könnte.

Von besonderem Interesse für die vorliegende Frage der Compensation der Nieren des einen durch die des anderen bei Parabiosethieren sind die Arbeiten, durch die bereits nachgewiesen ist, dass thatsächlich die ausgefallene Arbeit der Harnsecretion, die bei einem Thier nach doppelseitiger Nierenexstirpation eintritt, vom zweiten Thier bis zu gewissem Grade übernommen wird.

So konnte Jehn nachweisen, dass in Parabiose lebende Kaninchen die doppelseitige Nierenexstirpation des einen Thieres um ein Beträchtliches überleben, als ein unter gleichen Bedingungen doppelseitig exstirpirtes oder durch beiderseitige Ureterenunterbindung geschädigtes Thier. Seine parabiotisch vereinigten Kaninchen blieben nach doppelseitiger Ureterenunterbindung oder Nierenexstirpation 15, 50, 60, ja selbst

63 Stunden am Leben, während das Einzelthier unter gleichen Bedingungen nach 7, 9, 10 und 12 Stunden zu Grunde ging. Jedenfalls konnte er daraus folgern, dass eine gewisse Compensation durch das andere Thier eintrat, und dass durch die Parabiose die Ausscheidung der Abbauproducte durch das nichtexstirpirte besorgt und damit der Eintritt der Urämie des nierenlosen Thieres mindestens hinausgeschoben wurde.

Gleichzeitig haben Sauerbruch und Heyde diese Versuche Jehn's an Kaninchen ergänzt und weiter ausgebaut. Sie kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass ein Uebertritt der Retentionsproducte des nierenlosen in den Kreislauf des anderen Thieres statthat, und dass das zweite Thier die Compensation eine Zeit lang mit Erfolg übernimmt. Diese Ergebnisse liessen neue Gesichtspunkte für die Urämie gewinnen.

Aus all diesen Versuchen, die an Kaninchen ausgeführt wurden und eindeutige Resultate ergaben, konnte gefolgert werden, dass die Nieren des einen Parabiosethieres einen gewissen Ersatz für die ausgefallene Harnsecretion des anderen Thieres übernehmen und den Tod durch Urämie verzögern mussten; niemals aber wurde eine vollständige Compensation erreicht. Es war darum zweifellos eine sehr wichtige Mittheilung, als Morpurgo-Turin auf dem Pathologen-Congress 1909 in Leipzig bekannt gab, dass es ihm gelungen sei, zwei Paar durch Parabiose vereinigte Ratten über 9 Monate am Leben zu erhalten; eines dieser Paare hat nach beiderseitiger Nephrektomie des einen Thieres nahezu 4 Monate gelebt, und ist ungefähr $2^1/_2$ Monate anscheinend gesund geblieben. Auf die Einzelheiten seiner interessanten Mittheilungen werde ich im Verlauf der folgenden Erörterungen noch zurückkommen.

Bei der Versuchsanordnung Morpurgo's bestand gegenüber derjenigen der anderen Untersucher insofern ein grosser Unterschied, als er nicht Kaninchen oder Meerschweinchen, sondern Ratten zu seinen Experimenten verwandte. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass Ratten für die Parabiose besonders geeignete Thiere sind; dies zeigen die Erfahrungen Morpurgo's und unsere neueren Versuchsergebnisse. Die Wundheilung vollzieht sich mit seltenen Ausnahmen reactionslos; die Thiere vertragen den neuen Zustand im Allgemeinen leicht; die immerhin eingreifende Nierenexstirpation wird jedenfalls besser überstanden, als dies bei Kaninchen und Meerschweinchen der Fall ist, und die Lebensdauer der parabiotisch vereinigten Ratten ist beträchtlich länger, als die der eben erwähnten anderen Thiere. Freilich so günstige Resultate, wie Morpurgo, erzielten wir nicht; solche Erfolge haben eben eine Voraussetzung, das ist, neben geeigneter Auswahl von Versuchsthieren, eine subtile Pflege und Wartung derselben, die Morpurgo, wie wir aus persönlicher Mittheilung wissen, in ausgezeichnetem Maasse ausübt.

Im Folgenden will ich nun über meine eigenen Versuche berichten, unter besonderer Berücksichtigung der Fragen:

> Was bewirkt die doppelseitige Exstirpation der Nieren eines Thieres eines Parabiosepaares für klinische und anatomische Veränderungen bei Ratten, und wie werden die Folgen dieses Eingriffes durch Vereinigung mit einem anderen Thier beeinflusst?



Bei der Vornahme der künstlichen Vereinigung von Ratten habe ich die in den ersten „Mittheilungen über Parabiose künstlich vereinigter Warmblüter von Sauerbruch und Heyde“ aufgestellten Bedingungen keineswegs so eingehalten, dass ich nur jugendliche Thiere gleichen Alters, gleichen Geschlechts und aus einem Wurfe stammend, auswählte. Einmal war es bei fremder Bezugsquelle nicht möglich, eine genaue Controle über die Zusammengehörigkeit der Thiere zu einer Familie auszuüben; andererseits reizte es mich, den Versuch zu machen, ob bei Thieren, die wie geschaffen zur Parabiose sind, auch eine künstliche Vereinigung möglich wäre, ohne Rücksichtnahme auf die als grundlegend angegebenen Factoren des gleichen Geschlechts und der gleichen Stammeszugehörigkeit; ich habe nur nach Möglichkeit darauf gehalten, Thiere ungefähr gleichen Alters und annähernd gleicher Körpergrösse und -kräfte zu vereinigen.

Die Technik war fast die gleiche, die von Sauerbruch und Heyde und auch von den anderen Untersuchern angewandt wurde. Nur habe ich die Haut-Muskelvereinigung in grösserer Ausdehnung vorgenommen; der Hautschnitt reichte in den meisten Fällen von der Schenkelbeuge bis zur Achselhöhle und darüber hinaus. Auf diese Weise konnte ich verhindern, dass die Thiere nach der Operation über einander kletterten und sich überdrehten. Sehr leicht kann es dadurch zur Abknickung und Strangulation von Darmschlingen kommen. Die Peritonealöffnung wurde meist von der Schenkelbeuge bis zu den letzten Rippen gesetzt und die Leibeshöhlen durch fortlaufende circuläre Naht (Serosa und Musculatur zusammen) wieder geschlossen; die circuläre Hautnaht wurde nach Art der fortlaufenden Darmnaht angelegt. Einen Verband erhielten die Thiere nicht; sie kamen in zuvor desinficirte, möglichst kleine Kästen, mit einer Unterlage von Sägemehl, um die Bewegungsmöglichkeit in den ersten Tagen nach der Vereinigung möglichst einzuschränken.

Als Nahtmaterial verwandte ich Anfangs schwarzen Zwirn. Peritoneale Infectionen habe ich, trotzdem die Asepsis nicht exact durchgeführt werden konnte, nicht gesehen, dagegen einige Male Nahtinfection der Haut, die mich veranlasste, fernerhin an Stelle des Zwirns antiseptische Seide zu benutzen. Im Allgemeinen gewöhnten sich die Thiere sehr bald an den neuen Zustand, ohne ihre frühere Lebhaftigkeit einzubüssen. Sie lernen auch, späterhin sich gleichmässig und in gleicher Richtung zu bewegen. Recht interessant war die Beobachtung, dass nach längerer Vereinigung wieder getrennte Thiere beim Vorwärtslaufen in den ersten Tagen stets nach der entgegengesetzten Seite der bisherigen Vereinigungsstelle strebten und in Folge dessen sich diagonalwärts bewegten.

Meine Versuche habe ich an ca. 60 Thierpaaren unternommen. Die erste Versuchsreihe an Ratten leider nicht die günstigen Resultate aufzuweisen, wie die späteren. Von 8 vereinigten Paaren starben 7 innerhalb 14 Tagen bis 3 Wochen, nur ein Paar wurde 6 Wochen alt; bei keinem dieser Thiere bin ich zur Nierenexstirpation gekommen. Der schnelle Tod dieser Gruppe erklärt sich leicht dadurch, dass die mit



dieser Sendung gleichzeitig eingetroffenen Thiere, ohne dass irgend ein Eingriff an ihnen gemacht war, spontan zu Grunde gingen; wahrscheinlich hat hier eine Allgemeinerkrankung vorgelegen.

Darauf habe ich die Vereinigung an Mäusen vorgenommen; diese Thiere vertrugen den Zustand der Parabiose an sich gut. Doch scheint die doppelseitige Nierenexstirpation für diese kleinen Thiere ein zu schwerer Eingriff zu sein; sie starben mit Ausnahme dreier Paare bei der ersten oder zweiten Nephrektomie kurz nach der Operation. Eingeschaltet sei hier ein Befund, den ich an zwei Mäusepaaren machte, die ca. 10 Tage in Parabiose lebten. Der eine der Partner begann trotz ausreichender Ernährung sehr rasch abzumagern. Als die Thiere, das eine Paar 9 Tage, das andere 11 Tage nach der Vereinigung starben, war der Unterschied im Ernährungszustand noch auffallender. Bei der Section bot sich bei beiden Paaren derselbe eigenthümliche Befund. Das eine der beiden Thiere war hochgradig atrophisch, die Milz dieses abgemagerten, heruntergekommenen Thieres lag in beiden Fällen in der Bauchhöhle des Partners und war dort mit der Umgebung verwachsen; sie war bis auf Linsengrösse geschrumpft; der übrige Sectionsbefund bot nichts Aussergewöhnliches.

Die für meine Fragestellungen allein brauchbaren Resultate habe ich bei meinen weiteren Rattenversuchen gewonnen. Die Lebensdauer der vereinigten Ratten war wesentlich länger; die Thiere lebten unterschiedlich 3—6 Wochen, einzelne Paare noch mehr. Die Exstirpation der Nieren habe ich zweizeitig vorgenommen; die erste Niere exstirpirte ich innerhalb von 10 Tagen bis 3 Wochen, die zweite nach weiteren 4—7 Tagen nach der Vereinigung. Bei der Nephrektomie ging ich meist vom Rücken aus vor; es wurde ein ca. $1—1^1/_2$ cm langer Hautschnitt parallel der Wirbelsäule, etwa von der letzten Rippe nach hinten zu gesetzt; Musculatur und Peritoneum wurden mit einem Scheerenschlag auf etwa $^1/_2$ cm durchtrennt; die durch Fingerdruck von der Bauchseite her sichtbar gemachte Niere wurde mit stumpfem Instrument herausluxirt; es gelang dies bei Ratten wie bei Mäusen durchweg leicht. Dann wurde der Nierenhilus mit dünner Seide doppelt unterbunden und die Niere nach Möglichkeit isolirt von der Nebenniere mit der Scheere entfernt; Peritoneal- und Hautwunde wurden einzeln mit Seide verschlossen. Bei 3 Paaren habe ich auch versucht, bei der Vereinigung der Thiere sofort von der Coelostomie aus einseitig die Niere zu exstirpiren. Diese Methode bedeutet offenbar einen grösseren Eingriff und giebt ungünstigere Resultate.

Neben diesen Parabiose-Versuchen habe ich die Wirkung der doppelseitigen Nierenexstirpation am Einzelthier unter 2 verschiedenen Bedingungen beobachtet; einige Male wurde das Controlthier in einer Sitzung nephrektomirt; bei zwei anderen wurde die doppelseitige Nierenexstirpation zweizeitig vorgenommen. Ein wesentlicher Unterschied hat sich bei diesen Versuchen am Einzelthier nicht ergeben.

Die Wirkung der doppelseitigen Nierenexstirpation bei Ratten erzeugt ein charakteristisches Krankheitsbild. In den ersten Stunden nach der Exstirpation zeigt das Thier, sobald es sich von der Narkose erholt



hat, keine Veränderung in seinem Verhalten. Erst nach ca. 8—10 Stunden bemerkt man zunehmende Mattigkeit; die Athmung wird beschleunigt, später wechselt der schnelle oberflächliche Athmungsmodus mit tiefen, dyspnoischen Inspirationen ab. Dabei bleibt Hunger und Durst erhalten, die Thiere nehmen, wie normale, Nahrung zu sich. Erst nach ca. 30 Stunden stellt sich bei weiterer Zunahme der Schwäche und Mattigkeit ein apathischer Zustand ein; die sonst so lebhaften Thiere sitzen still in einer Ecke ihres Käfigs, man vermisst das neugierige Kopfheben beim Oeffnen des Käfigs oder beim Mäuseln; sie bewegen sich selbst dann nicht, wenn man sie durch Anstossen oder Kneifen mit der Pincette zu Bewegungen veranlasst. In den letzten Lebensstunden sieht man sie häufig auf der Seite liegen mit oberflächlicher, beschleunigter Athmung; das Fell wird struppig, die sonst schön opalescirenden Augen haben nur matten Glanz und werden meist geschlossen gehalten. Ohne irgendwelche Krampferscheinungen gehen die Thiere in comaähnlichem Zustande zu Grunde.

Der anatomische Befund beim nephrektomirten Einzelthier deckte sich bei meinen Controlthieren mit den Angaben früherer Untersucher völlig; er charakterisirt sich durch Stauungserscheinungen an allen Organen, besonders an Leber und Milz, die beide tief dunkelroth, vergrössert und derb erscheinen. Die Lungen zeigen mehr oder weniger ausgedehnte Blutungen neben hochgradiger Stauung, das Herz erscheint in den meisten Fällen vergrössert. Am Darmtractus findet sich lebhafte Injection der Gefässe, die einzelnen Schlingen sehen leicht gequollen aus. Anasarca, Hydrops oder Ascites wurde bei keinem der nephrektomirten Einzelthiere beobachtet.

Das klinische Bild, das sich bei der Parabioseratte nach der Exstirpation beider Nieren herausstellte, ist ebenfalls charakteristisch, unterscheidet sich aber in einigen Punkten wesentlich von den Erscheinungen am Einzelthier. Zunächst ist auffällig, dass sich die beim Einzelthier nach durchschnittlich 20—30 Stunden einsetzende Mattigkeit hier erst nach 3—4 Mal 24 Stunden einstellt. Diesen Zustand allgemeiner Mattigkeit zeigten keineswegs alle Thiere. Diejenigen, die trotz der doppelseitigen Nephrektomie längere Zeit am Leben blieben, liessen, wenn überhaupt, nur vorübergehende Störungen ihres Allgemeinbefindens erkennen, sodass man nach dem klinischen Verhalten schon eine Compensation durch das nichtoperirte Thier annehmen musste. Manchmal beobachtete ich eine bemerkenswerthe Veränderung im Verhalten des nicht nephrektomirten Thieres. Unlust zu fressen, Mattigkeit, struppiges Fell, Fehlen der Opalescenz der halbgeschlossen gehaltenen Augen verrieten, dass auch hier der Eintritt einer Allgemeinerkrankung erfolgt war. Ja, ich konnte sogar wiederholt feststellen, dass nicht das nierenlose Thier, sondern der nichtoperirte Partner zuerst die genannten Symptome erkennen liess. Die gleiche Beobachtung haben auch Sauerbruch und Heyde und vor allem Jehn mehrmals gemacht. Ebenso beschreibt auch Morpurgo diesen wichtigen Befund: beide Thiere waren nach der Entfernung beider Nieren zugleich stark angegriffen, verweigerten die Nahrung, erschienen im Ganzen krank und zeigten ihre frühere Lebhaftigkeit erst nach Verlauf einer Woche wieder.



Bei allen Parabiosethieren aber, auch denjenigen, die diesen Eingriff anscheinend gut vertrugen, stellte sich eine andere, nie fehlende Erscheinung ein. In ganz kurzer Zeit verloren die Thiere an Gewicht; ein Zustand schwerster Kachexie bildete sich alsbald heraus, und war besonders dann auffallend, wenn die Thiere längere Zeit nach der Exstirpation am Leben blieben. Auch diese Thatsache hat Morpurgo beabachtet. Entsprechend dem sofortigen, früheren oder späteren Eintritt dieser Erscheinungen beim nephrektomirten Thiere oder seinem Partner gehen die Ratten zu Grunde. Die Art des Todes ist dagegen immer die gleiche. Bei den erkrankten Thieren nimmt die Mattigkeit nach den ersten Krankheitserscheinungen ständig zu, sie verfallen wie das Einzelthier in einen apathischen Zustand, verweigern die Nahrung, werden vollständig reactionslos gegen äussere Reize und sterben ohne Krampferscheinungen. Im Allgemeinen geht das nephrektomirte Thier zuerst ein; mehrmals aber beobachtete ich, dass der andere Partner, namentlich wenn er auch zuerst erkrankt war, als erster zu Grunde ging. Diejenigen, die nach der Nephrektomie eine Zeit lang munter waren, und anscheinend den Verlust der Nieren ohne sichtliche Erkrankung ertrugen, wurden meistens aus bestem Wohlbefinden heraus plötzlich matt und verschieden dann unter sonst gleichen Umständen wie die anderen. Als Ausnahme darf es gelten, dass bei dem nephrektomirten Thier oder bei dem Partner Krämpfe auftraten. Bei meinen Versuchen über Nierenexstirpationen habe ich es nur zweimal beobachtet und zwar bei einem Paar, das nur durch Haut-Muskelnaht vereinigt war, und bei einem zweiten, bei dem ausser den Nieren versehentlich auch die Nebennieren entfernt waren.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass es einem Thier durch die Vereinigung mit einem anderen möglich ist, den Verlust beider Nieren längere Zeit zu ertragen; wahrscheinlich wird diese Möglichkeit durch das vicariirende Eintreten der Nieren des zweiten Thieres für die fortgenommenen des Partners gegeben; meine Thiere haben bis zu 9, 10, 11 und 14 Tagen gelebt, ein Paar Morpurgo's sogar 4 Monate.

Die anatomischen Veränderungen, die sich nach der Vereinigung bei dem nephrektomirten Partner zeigten, ergeben ebenfalls ein typisches Bild. In einigen Fällen, bei denen die Partner nach wenigen Tagen eingingen, fand sich ein klares, seröses Transsudat in beiden Pleurahöhlen, ausserdem war das ganze retro- und subperitoneale Bindegewebe im Abdomen serös durchtränkt. Auch unter der Serosa der Därme fand sich eine Flüssigkeitsausschwitzung, sodass diese wie gequollen aussahen. Gleichzeitig bestanden an allen Organen die Zeichen der Stauung. Die dunkelrothen Lungen waren stellenweise durch Blutungen direct infarcirt. Die Leber war in allen Fällen vergrössert, hart und derb, von dunkelblaurother Farbe. Auf dem Durchschnitt war die acinöse Zeichnung verwaschen. Auch die Milz war meist tiefdunkelroth und im Zustand der Stauung. Die Serosa der Darmschlingen und der Messenterialblätter war hyperämisch, wie injicirt. Bei einzelnen Thieren wurden mehr oder minder grosse Geschwüre in der Magenschleimhaut gefunden. Diejenigen Partner aber, die längere Zeit den Verlust der Nieren überstanden hatten,

zeigten niemals Ausschwitzungen, keinen Hydrothorax, kein Ascites, kein Anasarca, kein subcutanes Oedem. Dagegen war die Vergrösserung und Stauung der Organe in derselben Deutlichkeit nachweisbar.

In directem Gegensatz zu diesen Veränderungen stand der Befund bei dem nichtnephrektomirten Thiere. An Stelle der Hyperämie boten hier alle Organe Zeichen schwerster Anämie. Das ganze Thier sah wie ausgeblutet aus. Die Lungenfarbe wechselte zwischen blassroth und grauweiss; nur ganz vereinzelt wurden gelegentlich punktförmige Blutungen beobachtet. Die Musculatur sah glasig, fast weiss aus und blutete niemals aus der Schnittfläche; die Leber war in den meisten Fällen kaum vergrössert, von blasser, graugelber Lehmfarbe. Die Milz wechselte innerhalb enger Grenzen; durchschnittlich übertraf sie aber die des operirten Thieres an Grösse und zeigte einen dunkelrothen bis blauschwarzen Farbenton. Ganz besondere Blässe wiesen die meist vergrösserten Nieren auf, sie sahen wie gekocht aus, und die Rindenzeichnung war verwaschen wie bei parenchymatöser Degeneration. Die mikroskopischen Schnitte durch die Leber liessen eine starke Anreicherung von Fett im interstitiellen Gewebe, aber keine Veränderungen im Sinne der fettigen Degeneration des Drüsengewebes erkennen. Auch das mikroskopische Bild der Nieren ergab eine reiche Ueberladung des Gewebes mit Fett; ausserdem waren die Tubuli contorti ungewöhnlich gross und lang ausgezogen, ihr Lumen enthielt reichliche Mengen an gefälltem Eiweiss, während die Glomeruli mikroskopisch weder vermehrt noch vergrössert erschienen. (Prof. Beneke.) Anasarca oder irgend welche Zeichen von Transsudation in den Pleurahöhlen fehlten bei all diesen Thieren; nur die Peritonealhöhle enthielt wechselnd eine geringe Menge Flüssigkeit, die wohl durch die Communication beider Bauchhöhlen zu erklären ist.

Diese Versuche habe ich noch erweitert, um festzustellen, ob beiderseitige Nierenexstirpation und doppelseitige Ureterenunterbindung in gleichem Sinne wirken. Es wurden beim Einzel- und Doppelthier von dem bei der Nephrektomie üblichen Dorsalschnitt aus die Nieren freigelegt, herausluxirt und die Ureteren in 2 Sitzungen isolirt unterbunden. Das klinische Bild bei dem Einzelthier ähnelt durchaus dem, das nach der Exstirpation beider Nieren entsteht. Nur ist der Gesammtverlauf der Krankheitserscheinungen kürzer und stürmischer. Der pathologisch-anatomische Befund deckt sich im Grossen und Ganzen mit dem, den ich bei beiderseitiger Nephrektomie fand, nur waren alle Stauungserscheinungen an den Organen noch ausgesprochener.

Nach der Unterbindung beider Ureteren eines mit einem anderen vereinigten Thieres konnte ich das gleiche klinische Verhalten beobachten, wie nach der doppelseitigen Nephrektomie unter denselben Verhältnissen. Im Vordergrund standen Mattigkeit, Mangel an Fresslust, Schwäche; sub finem trat hochgradige Dyspnoe ein, die schliesslich zum Tode führte. Die Lebensdauer war wesentlich kürzer, es ist in keinem Falle eine solche Compensation wie bei den Parallelversuchen eingetreten, die Thiere starben spätestens nach 3—4 Mal 24 Stunden.

Der Sectionsbefund bei beiden Thieren unterschied sich etwas von dem, wie ich ihn nach der Nephrektomie beschrieben habe. Auch hier waren



bei dem operirten Thier die Stauungserscheinungen deutlicher als beim Partner ausgeprägt. Besonders fand sich reichliche Ansammlung von Flüssigkeit in beiden Pleurahöhlen des unterbundenen Thieres. Die Blutungen in den Lungen waren ausgedehnter, diese wiesen wie die übrigen Organe hochgradige Stauung auf, Geschwüre der Magenschleimhaut wurden nicht beobachtet. Die Nieren des Partners waren bedeutend vergrössert, sahen dunkelroth aus und hatten verwaschene Rindenzeichnung.

Aus diesen Versuchen über die doppelseitige Nierenexstirpation beim Parabiosethier folgt als wichtigstes Resultat, dass die Nieren des einen von zwei vereinigten Thieren nach der beiderseitigen Nephrektomie des Partners compensatorisch eintreten. Diese Compensation bildet sich allmählich aus. Bei Thieren, die nach 4–5 Tagen starben, fanden sich Hydrothorax, Ascites und Anasarca, die bei den länger lebenden nach 9—11 Tagen nicht mehr gefunden wurden. Die Uebernahme der Harnausscheidung für das nierenlose Thier setzt, wie aus Morpurgo's Versuchen hervorgeht, sogleich nach der Exstirpation beider Nieren ein; er konnte nachweisen, dass das nichtoperirte Thier nach mehreren Stunden nahezu die doppelte Harnmenge, Harnstoff und Chloride ausscheidet. Die Compensation beginnt nicht etwa erst mit der Hypertrophie der Nieren, sondern umgekehrt, die Hypertrophie ist die Folge der vermehrten Ausscheidung.

Andererseits weisen meine Versuche darauf hin, dass trotz der Uebernahme der Harnausscheidung noch eine Schädigung für den Körper zurückbleibt. Das beweisen zur Genüge die anatomischen Veränderungen, Stauungsleber, Ascites und Hypertrophie der Nieren und des Herzens, die sich regelmässig bei den Thieren nach wenigen Tagen fanden. Sie können nicht als eine Anschoppung des Körpers mit harnfähigen Substanzen und Wasserüberfluss angesehen werden, da ja einwandsfrei bewiesen ist, dass diese Stoffe von dem Partner ausgeschieden werden. Es folgt daraus, dass der Verlust der Nieren noch eine andere Bedeutung hat, die nichts mit der harnausscheidenden Fähigkeit zu thun hat. Es erscheint daher die Annahme berechtigt, dass neben dieser Leistung noch eine andere besteht, die nicht ohne weiteres compensirt wird. Selbst bei einer so ausgezeichneten, auf Wochen ja Monate hinaus erfolgten, vollständigen Compensation beider Nieren des einen Thieres durch die des anderen in Bezug auf die Harnausscheidung trat der Wegfall dieser fraglichen weiteren Function in Erscheinung. Morpurgo erwähnt in seinen Arbeiten, dass beide Thiere ausgesprochene Ernährungs- und Wachsthums-Störungen aufwiesen, die schliesslich den Tod herbeiführten.

In wieweit meine Experimente eine Erweiterung der heute für die Pathologie der Urämie herrschenden Anschauungen sind, ist schwer festzustellen. Vielleicht ruft der Fortfall von Secretionsproducten im inneren Zellstoffwechsel die Bildung abnormer Körper, vermuthlich giftiger Art hervor. Dafür sprechen auch Untersuchungen, die ich an Doppelthieren mit Hilfe einer biologischen Reaction ausführen konnte. In seinen Experimenten über künstlich erzeugte Urämie konnte Pfeiffer nachweisen, dass normale Mäuse durch die intraperitoneale Einverleibung von Serum



urämischer Kaninchen unter Krampferscheinungen getödtet werden. Mehrfache Versuche haben mir gezeigt, dass normaler Rattenharn in Dosen von 0,5—1 ccm in die Bauchhöhle weisser Mäuse injicirt, von den Thieren reactionslos vertragen wird. Dagegen stellte sich heraus, dass der Urin einer Ratte, die mit einem nierenlosen Partner zusammenlebt, giftige Eigenschaften gewinnt. Er tödtet weisse Mäuse, unter gleichen Bedingungen injicirt, unter den schwersten Krampferscheinungen innerhalb 4—6 Stunden. In gleichem Sinne fielen die Versuche aus, die ich mit Hydronephrosenharn anstellte. Auch hier liessen sich bei Parabiosethieren giftige Eigenschaften des Blasenurins vom 2. Partner feststellen. Diese letzten Versuche möchte ich so deuten, dass nach der doppelseitigen Nierenexstirpation trotz einer ausreichenden Compensation für die fortgenommenen Nieren durch die des anderen Thieres eine Toxinbildung zustande kommt. Das fragliche Gift erzeugt aber nicht nur anatomische Veränderungen bei dem nierenlosen Thier, sondern geht zum Theil durch Blut oder Lymphbahnen auf den Partner über und wird von diesem durch den Harn ausgeschieden.

Protocolle.

Versuche an parabiotisch vereinigten Mäusen.

1. Paar. Am 7. 3. Vereinigung der Thiere. Am 16. 3. einseitige Nierenexstirpation des einen Thieres. Am 19. 3.: Die bis dahin munteren Thiere sind Abends todt.

Section: Blutungen in beiden Oberlappen der Lungen beider Thiere; das exstirpirte Thier hat eine trübe, nicht besonders vergrösserte Niere und eine geringe Menge Flüssigkeit in der Peritonealhöhle.

2. Paar. Am 16. 3. durch Naht vereinigt. Am 24. 3. wird dem linken Thiere die eine Niere, am 29. 3. die zweite Niere entfernt. Abends haben sich beide Thiere erholt und sind recht lebhaft. Am 30.3.: Das nichtexstirpirte Thier ist sichtlich krank, es stirbt nachmittags unter dyspnoischen Erscheinungen. In der Nacht vom 30. zum 31. geht auch der exstirpirte Partner zu Grunde.

Section: Nichtexstirpirtes Thier: Mässige Stauungslunge, keine Blutungen. Grosse Milz, die Nieren zeigen keine Vergrösserung.

Operirtes Thier: Weist hochrothe Stauungslunge auf, Leber und Milz dunkelroth mit Stauungserscheinungen.

3. Paar. Am 21. 3. Vereinigungsnaht. Am 29. 3. einseitige Nephrektomie, am 2. 5. die zweite Niere entfernt, die Thiere sind Abends und am folgenden Morgen scheinbar wohlauf. Am 3. 5. Abends erkrankt wiederum das nichtoperirte Thier zuerst und stirbt im Laufe des Vormittags des 4. 5. Das beiderseits exstirpirte Thierchen wird sofort getrennt, es stirbt aber in der folgenden Nacht.

Section: Bei beiden Thieren Blutungen in den Lungen; exstirpirtes Thier weist stärkere Stauungserscheinungen an Lungen, Milz, Leber und Darm auf. Das subperitoneale Gewebe ist serös durchtränkt. Das zuerst gestorbene operirte Thier zeigt keinen abnormen Befund.

Versuche an Parabiose-Ratten.

1. Paar. Am 28. 4. durch Naht in üblicher Weise vereinigt. Am 7. 5. einseitig, am 10. 5. die zweite Niere des einen Thieres exstirpirt. Die bis dahin sehr lebhaften und scheinbar gesunden Ratten sind am 2. 5. weniger lebhaft, der nichtoperirte Partner scheint besonders krank. Er liegt mit struppigem Fell und halbgeschlossenen Augen zusammengekauert da, athmet abwechselnd oberflächlich fliegend und langsam



tiefdyspnoisch. 5 Uhr Abends erkrankt das operirte Thier in analoger Weise. 11 Uhr Abends kommt das zuerst erkrankte nichtexstirpirte Thier ad exitum. Am 12.5. Morgens ist auch der Partner todt.

Section: Exstirpirtes Thier: Exsudat in linker Pleurahöhle, mässiger Ascites, ausgesprochenes Oedem des peritonealen Gewebes, grosse Milz, die Leber zeigt tieferes Roth als gewöhnlich.

Nichtexstirpirtes Thier: Blutungen in den Randpartien beider Oberlappen, Milz deutlich vergrössert, die blasse rechte Niere ist mässig vergrössert und zeigt das Bild der trüben Schwellung. Die linke Niere ist auffallend klein, mit der Leberoberfläche an der Wirbelsäule fest verwachsen. Darmtractus lebhaft geröthet.

2. Paar. Am 28.4. parabiotisch vereinigt. Am 6. 5. linke Niere, am 13. 5. zweite Niere entfernt. Beide Partner waren vor der Nephrektomie auffallend lebhaft und haben sich offenbar gut an den neuen Zustand gewöhnt. Wenige Stunden nach der Operation macht das operirte Thier einen kranken Eindruck, es lässt sich von dem sehr munteren Partner widerstandslos umherzerren, verfällt zusehends und geht noch am Abend desselben Tages gegen 8 Uhr zu Grunde. Das überlebende Thier wird sofort abgetrennt.

Die Section des nephrektomirten Thieres ergab: Blutungen in der Bauchhöhle, frische Coagula an und um den Nierenstumpf; es hat sich aus dem unvollkommen exstirpirten Stumpf verblutet. Der überlebende Partner wurde späterhin als Controlthier benutzt.

3. Paar. Am 1. 5. Vereinigung. Am 7. 5. einseitige Nierenexstirpation. Am 8. 5. beide Thiere anscheinend gesund. Am Nachmittag des 9. 5. stirbt das nichtoperirte Thier, nachdem es im Laufe des Vormittags sich matter und weniger lebhaft als der Partner gezeigt hat.

Sectionsbefund: Exstirpirtes Thier: Wird kurz nach dem Tode des Partners mit Aether getödtet. Die noch vorhandene Niere schien vergrössert und trüb geschwollen, und es fanden sich Blutungen in beiden Lungen. Das nichtoperirte Thier ergab seröse Durchtränkung des retro- und subperitonealen Gewebes. Stauungen und Verfärbungen an Leber und Milz, die nahezu schwarz aussah. Die Nieren waren dunkelroth. Für die eigenthümliche Verfärbung der Leber und Milz wurde kein Anhaltspunkt gefunden, postmortale Veränderungen kamen wohl nicht in Betracht, da das Thier sogleich nach dem Tode secirt wurde.

4. Paar. Am 1. 5. durch Naht vereinigt. Am 7. 5. wird die eine Niere, am 14.5. die andere entfernt. Am 16.5. zeigt sich eine kleine Fadeneiterung der äusseren Hautnaht an der Bauchseite, die durch Behandlung mit Jod und Xeroform zum Stillstand kommt. Beide Thiere sind gleich lebhaft und nehmen reichlich Nahrung zu sich. Am 18.5. nachmittags fängt das operirte Thier an zu kranken, die Haare stehen borstig auseinander, die sonst hellroth aufleuchtenden Augen haben einen blinden Schleier. Am 19. 5. Morgens wird das Thierchen todt vorgefunden, der Partner sofort mit Aether getödtet.

Section: Exstirpirtes Thier: Exsudat in beiden Pleurahöhlen, geringer Ascites in der Peritonealhöhle. Das Unterhautzellgewebe ist durchtränkt. Die Leber ist ausserordentlich gross, tief dunkelroth und fühlt sich bretthart an, grosse Stauungsmilz, Darm in ganzer Ausdehnung hyperämisch verfärbt, Musculatur hochroth, blutet aus der Schnittfläche. Beiderseits hochgradige Stauungslunge.

Nichtoperirtes Thier: Beide Lungen sind blass, von grauweisser Farbe, die Leber sieht sehr anämisch, trübe aus, wie lehmfarben. Der Darmtractus ist in seinem ganzen Verlauf grauweiss. Die Nieren sind beiderseits vergrössert, blass, die Rindenzeichnung verwaschen. Grosse Milz, die Musculatur ist fast weiss. Das Thier sieht aus (nach Ansicht von Prof. Beneke, dem das Präparat vorgelegt wurde), als habe es sich direct in den Gegner verblutet.

5. Paar. Vereinigung am 1. 5. Einseitige Nephrektomie am 6. 5. Zweite Niere am 10. 5. exstirpirt. Dies Paar war alsbald nach der Operation sehr munter, frass gut



und war bis zum 9. Tage nach der doppelseitigen Exstirpation motorisch äusserst regsam. Am 19.5. krankt das operirte Thier; es liegt mit struppigem Haar zusammengekauert da, man hat unwillkürlich den Eindruck, als fröre das Thier. Die Athmung ist vollkommen unregelmässig, es wird bei den Excursionen des Partners ohne Widerstand umhergezerrt, nach und nach setzt eine immer tiefer werdende Dyspnoe ein. Auf äussere Reize reagirt es negativ. Um $9^1/_2$ Uhr Abends Exitus. Am Morgen des 20. 5. ist auch das zweite Thier todt.

Section: Exstirpirtes Thier: Kein Hydrothorax, tief dunkelrothe Lunge, feuchtes Abdomen, hochgradige Stauung der sehr grossen Leber, der Milz und des gesammten Darmtractus.

Nichtoperirtes Thier: Deutliche Anämie der Lungen, des Darmes und der Musculatur, die Leber sieht wieder trüb aus mit gelblichem Farbenton. Grosse Milz, vereinzelt punktförmige Blutungen an den Lungen.

6. Paar. Naht am 8. 5. Sofort bei der Coelostomie wird die Exstirpation der rechten Niere des linken Thieres angeschlossen; ich wollte versuchen, den Thieren dadurch eine Narkose zu sparen. Eine halbe Stunde nach beendigter Naht setzt bei dem nichtexstirpirten Thier die Athmung aus. Der Partner wird sofort abgetrennt und ein Theil des noch lebenswarmen Brustkorbes des verstorbenen Thieres mit aufgenäht. Das transplantirte Stück stösst sich am 2. Tage ab. Das Thierchen stirbt aber in der Nacht vom 11. zum 12. Kein besonderer Sectionsbefund. Bei dem unmittelbar nach der Operation verstorbenen Thier zeigen sich die Lungen sehr hyperämisch mit Blutungen der beiden Oberlappen.

7. Paar. Am 8. 5. Naht mit gleichzeitiger Exstirpation einer Niere von der Bauchhöhle. Beide Thiere erholen sich auffallend langsam. Während die nur durch Naht nebeneinander geschalteten Thiere meist 1 bis 3 Stunden nach beendigtem Eingriff wieder lebhaft sind, bleiben diese beiden am 1. und 2. Tage nach der Vereinigung auffallend matt, erholen sich erst richtig am 3. Tage. Da das einseitig nephrektomirte Thier vom 16.5. an zu kranken scheint — es ist auffallend abgemagert, sieht struppig aus und zeigt abwechselnd frequente Athmung und tiefe Dyspnoe, am 18. treten Durchfälle auf —, wird vorläufig von der Exstirpation der zweiten Niere abgesehen. Am 19. 5. Abends stirbt das Thier, wenige Stunden später das nichtoperirte.

Section: Es fand sich bei dem exstirpirten Thier eine Stauungsleber und Milz. Die Farbe der Lungen etwas dunkler als gewöhnlich. Die noch übrige Niere deutlich grösser, blass, die Rindensubstanz verbreitert. Bei dem 2. Thier wurde kein besonderer Befund erhoben.

8. Paar. Naht und gleichzeitige Nierenexstirpation einerseits am 8. 5. Auch diese Thiere erlangen erst am 2. Tage nach dem Eingriff ihre frühere Lebhaftigkeit wieder. Am 18. 5. wird die zweite Niere durch den üblichen Rückenschnitt entfernt. Beide Thiere sind Abends noch sichtlich erschöpft, kränker erscheint wieder das nichtoperirte Thier. Anderen Morgens sind beide Partner lebhafter, nehmen gut Nahrung zu sich und zeigen ihre frühere Lebhaftigkeit. Am 20. 5. Morgens werden beide unerwartet todt gefunden.

Section: Exstirpirtes Thier: Hochgradige Stauungserscheinung an allen Organen, die Leber ist ausserordentlich gross, tief dunkelroth und derb. Vergrösserte Milz, Darm und Mesenterialgefässe weisen lebhafte Injectionen auf. Das peritoneale Gewebe zeigt seröse Blutungen.

Nichtexstirpirtes Thier: Hochgradige Anämie der Lungen, Leber und des Darmtractus, grosse, hellrothe Milz, die Leber zeigt vereinzelt neben dem blassen, lehmfarbenen Aussehen petechiale Blutungen auf der ganzen Oberfläche, die vergrösserten Nieren sehen wie gekocht aus.

9. Paar. Am 9. 5. durch Naht in üblicher Weise vereinigt. Am 14.5. Morgens einseitige Nierenexstirpation des linken Thieres. Am 18. 5. zweite Niere entfernt.



Am 22.5. ist das exstirpirte Thier Morgens todt. Der krankende Partner wird mit Aether getödtet.

Section: Exstirpirtes Thier: Beiderseitiger Hydrothorax, mässiger Ascites, Anasarka des Unterhautzellgewebes. Sehr grosse, dunkelrothe, harte Leber, grosse Stauungsmilz, Hyperämie des Darmes, Stauungslunge mit zahlreichen Blutungen.

Nichtexstirpirtes Thier: Blasse, fast weisse Lunge, trübe, lehmfarbene Leber, Darm grauweiss, die nur wenig vergrösserten Nieren blass, mit verwaschener Rindenzeichnung. Die Musculatur sieht ganz anämisch aus. Grosse Milz.

10. Paar. Am 10. 5. durch Naht vereinigt. Am 18. 5. wird Nachmittags dem rechten Thier die linke Niere, am 21. 5. die rechte Niere exstirpirt. Bis zum 25. 5. scheinen sich die Thiere recht wohl zu fühlen, sie sind äusserst lebhaft und fressen gut. Mittags werden beide todt aufgefunden, ohne dass vorher irgendwelche Krankheitserscheinung auftrat.

Section: Exstirpirtes Thier: Zeigt feuchtes Abdomen, Hydrothorax links, ausgesprochene Hyperämie der Lungen, Stauungsleber und Milz. Der Darm ist nur mässig injicirt. Ulcus der Magenschleimhaut.

Nichtoperirtes Thier: Lungen sind wiederum grauweiss, mit vereinzelten flächenhaften Blutungen, auffallend grosse Milz, helle trübe Leber, die Nieren vergrössert und sehr blass.

11. Paar: Am 14. 5. durch Naht vereinigt, am 18. 5. Exstirpation der rechten Niere, am 24. 5. der linken des rechten Partners. Dieses Paar krankt sichtlich nach der Narkose; die allgemeine Mattigkeit nimmt im Laufe desselben Tages dauernd zu. Abends 7 Uhr bekommt das operirte Thier plötzlich Krämpfe, was bisher bei keinem der vereinigten Paare beobachtet wurde. Die klonischen Krampfanfälle steigern sich an Heftigkeit und Zahl bis Abends 9 Uhr. Eine Stunde später ist das Thier todt. Der Partner, der einen eigenthümlichen Tremor während der Krampfanfälle des anderen Thieres zeigt, wird mit Aether getödtet.

Bei der Section ist ausser dem Fehlen der linken Niere bei dem exstirpirten Thier kein besonderer Befund festzustellen. Die sonst typischen Stauungserscheinungen fehlen noch.

12. Paar. Am 13. 5. Naht. Am 18. 5. einseitige Nierenexstirpation, am 24. zweite Niere entfernt. Dieses Paar verträgt den Zustand der Parabiose auffallend gut, sie sind bis zum 2. 6. motorisch sehr lebhaft, fressen sehr gut und zeigen auch geringere Abmagerung als sonst die Thiere. Am 2. 6. bekämpfen sich beide Partner dauernd, am Morgen des 3. 6. liegt das operirte Thier mit Bisswunden todt im Käfig. Das überlebende wird mit Aether getödtet.

Section: Exstirpirtes Thier: Transsudat in den Pleurahöhlen, kein Ascites, kein Anasarka, ausserordentlich grosse Leber, mit tief dunkelrother Farbe. Lebhafte Injection des Darmes und der Mesenterialblätter.

Nichtexstirpirtes Thier: Grauweisse Lungen, trübe, lehmfarbene Leber, grauweisser Darm, die stark vergrösserten Nieren sehen wie gekocht aus und haben verwaschene Rindenzeichnung. Die Milz ist sehr gross mit blauschwarzem Farbenton. Die Musculatur ist vollkommen anämisch.

13. Paar. Am 9. 5. in üblicher Weise vereinigt, die Thiere befinden sich nach der Vereinigung bis zum 1. 6. scheinbar sehr wohl. Sie sind äusserst lebhaft, zeigen aber starke Abmagerung; am 1. 6. wird dem einen Partner der Ureter einseitig unterbunden. Gleich nachdem sich beide Thiere von der Operation erholt haben, bekämpfen sie sich dauernd, liegen dabei auf dem Rücken, mit fliegender Athmung und beissen sich. Am 2. 6. Morgens ist das nichtoperirte Thier todt, das unterbundene liegt in Agone da.

Section: Operirtes Thier: Etwas dunklere Leber als normal, grosse, feuerrothe Milz, die Lungen zeigen geringe Stauung, vereinzelt Blutungen in den Randpartien. Rechtsseitig besteht eine typische Hydronephrose, linke Niere ist deut-



lich vergrössert und trübe. Das nichtoperirte Thier weist keinen besonderen Befund auf.

14. Paar. Die beiden Thiere werden am 29. 5. nur durch Haut-Muskelnaht vereinigt. Die beiden Peritonealhöhlen bleiben geschlossen. Am 2. 6. wird dem einen Thier die linke Niere, am 5. 6. die rechte Niere exstirpirt. Am 7. 6. sind die Thiere anscheinend wohlauf. Vereinzelte Stellen der Naht am Rücken sind nekrotisch und stossen sich ab. Am 8. 6. morgens zeigt sich das operirte Thier sehr matt, es lässt sich von dem Partner widerstandslos umherzerren, seit 11 Uhr Mittags treten bei ihm in immer schneller wiederkehrender Folge klonische Krämpfe auf. Der Kopf befindet sich in ständigem, starkem Tremor. Auf äussere Reize hin reagirt der ganze Körper mit mehr oder weniger langdauernden klonischen Zuckungen. Um 1 Uhr Mittags treten auch bei dem nichtoperirten Thier Krampfanfälle auf, aber weniger heftig und häufig. Beide Thiere haben ein struppiges Fell, die Ohren sind zurückgelegt, und die Augen werden geschlossen gehalten. Abwehrbewegungen oder Flüchten nach Kneifen mit der Pincette werden nicht mehr beobachtet, dagegen treten bei Berührung sofort heftige Krämpfe auf. Abends 7 Uhr sind beide Thiere todt.

Section: Exstirpirtes Thier: Grosse, dunkle Leber; ausgedehnte, flächenhafte Blutungen in beiden Oberlappen der hochgradigen Stauungslunge. Das Unterhautzellgewebe sieht feucht aus, es findet sich aber kein Hydrothorax oder Ascites.

Der Partner hat hellrothe Lungen, die Leber ist gleichfalls vergrössert mit etwas hellerem Farbton. Grosse Milz. Injection des Mesenteriums und einzelner Darmschlingen. Die Nieren sind trübe, wie gequollen, aber nicht besonders vergrössert.

15. Paar. Am 3. 5. wie üblich durch Naht vereinigt. Am 2. 6. wird dem einen Thier der linke, am 5. 6. der rechte Ureter unterbunden. Bis zum 9. 6. Morgens waren keine Krankheitserscheinungen beobachtet. Seitdem krankt das unterbundene Thier sichtlich. Das nichtoperirte Thier entleert beim Hochheben blutigen Urin. Am 10. 6. liegt das operirte Thier mit glanzlosen Augen, beschleunigter Athmung im Käfig, ist motorisch etwas weniger regsam als sein Partner. Um 1 Uhr Mittags werden beide Thiere todt aufgefunden.

Section: Operirtes Thier: Hochgradige Stauungslunge mit diffusen Blutungen in allen Lappen, rechtsseitiger Hydrothorax, reichlicher Ascites, beträchtliches Anasarka des Unterhautzellgewebes. Grosses, hypertrophisches Herz, die vergrösserte Leber sieht blauroth aus, der Darm ist lebhaft injicirt. Die rechte Niere ist vollkommen atrophisch bis auf Linsengrösse geschrumpft (vermuthlich ist die Arteria renalis mitunterbunden.) Die linke Niere zeigt das typische Bild der Hydronephrose, der hintere Pol sieht nekrotisch aus und ist mit den benachbarten Darmschlingen verklebt.

Nichtoperirtes Thier: Hellrothe Lungen ohne Blutungen, das Herz scheint vergrössert, die Leber hat etwas dunkleren Farbton als gewöhnlich, ist nicht vergrössert.

Dagegen übertrifft die tief dunkelrothe Milz an Grösse alle bisher gesehenen. Nur vereinzelte Darmschlingen zeigen Injectionen. Kein Ascites, kein Anasarka oder Hydrothorax.

16. Paar. Naht am 31. 5. Am 5. 6. Ureterenunterbindung auf der linken, am 8. 6. auf der rechten Seite. Am 10. 6. sind die bis dahin recht munteren Thiere weniger lebhaft, sehen struppig aus und reagiren wenig auf äussere Reize. Am 11.6. Morgens ist das nichtoperirte Thier, das auch am Tage zuvor schon kränker erschien, gestorben. Drei Stunden später wird auch der Partner todt vorgefunden.

Section: Operirtes Thier: Ausgedehntes Oedem des peritonealen Unterhautzellgewebes, reichliche Mengen Ascites, grosse Mengen Flüssigkeit in beiden Pleurahöhlen, das Herz offenbar hypertrophisch, hochgradige Stauung beider Lungen, mit ausgedehnten Blutungen, grosse blaurothe Stauungsleber, lebhafte Injection des Mesenteriums und des ganzen Darmtractus. Beiderseits typische Hydronephrose.



Nichtoperirtes Thier: Lungen hellroth, Herz auffallend gross, kein Hydrothorax. Die grosse Leber ist weniger dunkel als bei dem operirten Thiere. Die Nieren sind beiderseits beträchtlich vergrössert, einzelne Darmschlingen injicirt, kein Anasarka.

17. Paar. Am 31. 5. durch Naht vereinigt. Am 6. 6. eine Niere, am 8. 6. die zweite Niere entfernt, am 13. 6. beide Thiere ohne vorherige Krankheitserscheinungen todt.

Section. Operirtes Thier: Beträchtliches Transsudat in beiden Pleurahöhlen, ausgedehnte Blutungen in beiden Lungen, die tief dunkelroth erscheinen, grosse, blaurothe Stauungsleber. Oedem des subperitonealen Unterhautzellgewebes. Die Gefässe des Mesenteriums und Darmes zeigen lebhafte Injection, die Darmschlingen sehen gequollen aus. In der Magenschleimhaut befinden sich zwei grössere und zahlreiche kleinere Geschwüre, vermuthlich auf urämischer Basis entstanden.

Nichtoperirtes Thier: Hellrothe Lungen, grosse, ein wenig dunkle Leber, die Nieren scheinen nicht so vergrössert wie sonst, kein Anasarka, kein Hydrothorax. Die Musculatur erscheint wieder auffallend schlaffer als diejenige des operirten Thieres.

18. Paar. Am 29.5. durch Naht vereinigt, am 2.6. einseitige Nierenexstirpation, am 4. 6. die zweite Niere entfernt. Diese Thiere vertragen den neuen Zustand anscheinend ausgezeichnet; nur das exstirpirte Thier magert auffallend ab, am 13. Tage nach der Vereinigung beginnt der nephrektomirte Partner sichtlich zu kranken, am 14. Abends Exitus. Das 2. Thier wird mit Aether getödtet.

Section. Exstirpirtes Thier: Ausgedehnte Blutungen in beiden Lungen, Herz scheint stark vergrössert. Keine Spur von Hydrothorax, Darmschlingen lebhaft injicirt, desgl. die Mesenterialblätter. Die Leber stark vergrössert, tief dunkelroth, wie üblich. Es findet sich ein grosser, subphrenischer Abscess, der mit dem Magen fest verklebt ist. An der Verklebungsstelle findet sich ein grosses Ulcus der Magenschleimhaut, man kann daher annehmen, dass es sich hier um ein urämisches Geschwür mit Perforation gehandelt hat. Keine diffuse Peritonitis, kein Anasarka, kein Ascites.

Nichtexstirpirtes Thier: Lungen grauweiss, ohne Blutung, grosses Herz, kein Hydrothorax, Leber dunkler roth als sonst bei dem 2. Thier, grosse Milz, erheblich vergrösserte Nieren. Keine Durchtränkung des retroperitonealen oder Unterhautzellgewebes. Kein Ascites.

1. Controlratte. Am 18. 5. die linke, am 24. 5. die rechte Niere entfernt. Das Thier beginnt nach 24 Stunden schwer zu kranken, struppiges Fell, geschlossene Augen, zunehmende Schwäche und oberflächliche Athmung, die später mit Dyspnoe wechselt. Nach 44 Stunden Exitus.

Section: Stauungserscheinungen an beiden Lungen, die in den Randparthien kleinere Blutungen zeigen, dunkelrothe Leber, vergrösserte Stauungsmilz, Injection der Darm- und Mesenterialgefässe. Kein Hydrothorax, kein Anasarka.

2. Controlratte. Am 8. 6. einseitig beide Nieren entfernt. Nach 36 Stunden tritt der Tod unter den bei 1 genannten Krankheitserscheinungen ein.

Section: Auch hier wieder Stauungserscheinungen an Leber, Milz und Lungen, letztere zeigen ausgedehnte Blutungen in beiden Oberlappen, Injection der Darmschlingen und der Mesenterialblätter. Keine Flüssigkeitsansammlung in den Pleurahöhlen, keine seröse Durchtränkung des Unterhautzell- und peritonealen Gewebes.

3. Controlthier. Am 10. 6. Unterbindung des zweiten Ureters, nachdem der erste am 6. 6. unterbunden war. Am 12. Morgens liegt das Thier in comaähnlichem Zustand in seinem Käfig, die Athmung ist tief dyspnoisch, im übrigen die gleichen Erscheinungen wie beim nephrektomirten Thier.

Section: Hochgradige Stauungslunge mit ausgedehnten, flächenhaften Blutungen, das Herz vergrössert, kein Hydrothorax. Leber und Milz sind vergrössert, ausgesprochene Stauung. Injection der Darmschlingen. Unterhautzell- und Retroperitonealgewebe wie beim normalen Thier, kein Anasarka. Hydronephrose beider Nieren.



4. Controlthier. Am 14. 6. einseitig beide Ureteren unterbunden. 28 Stunden nach der Operation stirbt das Thier unter den gewöhnlichen Krankheitssymptomen.

Section: Auch bei diesem Thier ausgedehnte Blutungen in allen Lappen der hochgradigen Stauungslunge. Starke Vergrösserung des Herzens, es fehlt wiederum der Hydrothorax. Leber, Milz wie gewöhnlich vergrössert von dunkelrother Farbe. Die Gefässe des Mesenteriums und des ganzen Darmtractus zeigen lebhafte Injection. Das Unterhautzellgewebe zeigt keine seröse Durchtränkung. Kein Ascites.

Am Schlusse meiner Arbeit, die im Laboratorium der chirurgischen Klinik zu Marburg angefertigt wurde, habe ich noch die angenehme Pflicht, Herrn Geh.-Rath Friedrich für die Ueberlassung des Materials, sowie Herrn Prof. Dr. Sauerbruch für die Ueberlassung des Themas meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1) Ascoli, Die Urämie. Jena. 1903.
2) Albrecht und Hecht, Ueber Parabiose bei Mäusecarcinom. Mittheilungen auf der Salzburger Naturforscher-Versammlung. 1909.
3) Forschbach, Parabiose und Pankreasdiabetes. Deutsche med. Wochenschr. No. 21. 1908.
4) Derselbe, Zur Parabiose des Pankreasdiabetes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 60.
5) Friedberger u. Nasetti, Mittheilungen auf dem Mikrobiologen-Congress 1909. Wien. klin. Wochenschr. No. 47.
6) Jehn, Beiträge zur Parabiose. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd 6.
7) Kraus, Ehrlich und Ranzi, Ueber Parabiose. Officielles Protocoll der K. K. Gesellschaft der Aerzte in Wien. Wien. klin. Wochenschr. No. 47. 1909.
8) Morpurgo, Ueber Parabiose von Säugethieren verschiedenen Geschlechtes. Münch. med. Wochenschr. No. 47. 1908.
9) Derselbe, Ital. Zeitschr. f. Physiol. 1909.
10) Derselbe, Ueber Parabiose bei weissen Ratten. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. Jahrg. 1909.
11) Derselbe, Studien über functionelle Anpassung der Nieren an Parabioseratten. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 21.
12) Sauerbruch und Heyde, Ueber Parabiose künstlich vereinigter Warmblüter. Münch. med. Wochenschr. No. 4. 1908.
13) Sauerbruch, Vortrag über Parabiose auf der Kölner Naturforscher-Versammlung. 1908.
14) Sauerbruch und Heyde, Weitere Mittheilungen über die Parabiose bei Warmblütern mit Versuchen über Ileus und Urämie. Zeitschr. f. experiment. Path. u. Therapie. 1909.



XXIX.

Ergänzung zu unserer Arbeit: „Vorkommen und Nachweis von Trypsin und Erepsin im Magen-Darmkanal“.

Von

Franz Frank und **Alfred Schittenhelm.**

(Diese Zeitschrift Bd. 8.)

Versehentlich wurden an der Stelle, an der wir in der Literaturübersicht erwähnen, dass nur ganz vereinzelt mit der Anwesenheit von Erepsin in den Fäces gerechnet wurde, Gross und Koslowski[1]), die wir im Uebrigen mehrfach citiren, nicht genannt. Sie müssen aber besonders hervorgehoben werden, da beide ausdrücklich auf die Möglichkeit des Vorhandenseins von Erepsin hinweisen. Sie suchen ferner durch Untersuchungen am pancreaslosen Hunde den Beweis zu erbringen, dass beim Trypsinnachweis in den Fäces mittelst der Caseinmethode das Erepsin nicht störend wirkt. In ihren Versuchen hört nach Pancreasexstirpation das Fäcesfiltrat auf, Casein zu verdauen, und sie schliessen daraus, dass das Erepsin keine störende Rolle spiele. Diese Resultate stehen nicht im Einklang mit unseren Schlussfolgerungen. Wir möchten jedoch erst weitere Untersuchungen abwarten, ehe wir auf die bestehenden Differenzen näher eingehen.

1) O. Gross, Zur Functionsprüfung des Pancreas. Deutsche med. Wochenschr. No. 16. 1909 und die dazu gehörige, von Gross veranlasste Dissertation von S. Koslowsky, Der Nachweis des Trypsins in den Fäces und seine diagnostische Bedeutung. Greifswald 1909, in welcher die Protokolle der Versuche an pancreaslosen Hunden stehen.



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

XXX.

Aus der medicinischen Klinik der Akademie Düsseldorf
(Prof. A. Hoffmann).

Die hämostyptische Wirkung der Gliederabschnürung.

Von

Privatdocent Dr. **R. von den Velden,**
Oberarzt, Docent f. innere Medicin und angew. Pharmakologie.

(Hierzu Tafel XIII.)

I. Einleitung.

Von den verschiedenen, mit einer gewissen Autonomie versehenen Gefässprovinzen des thierischen Kreislaufs, besitzen diejenigen der vier Extremitäten, wie die des Kopfes ein besonderes Interesse. Sie sind nicht nur einer genauen Untersuchung mit einfacheren, auch am Krankenbett verwerthbaren Methoden der experimentellen Forschung zugängig, sie bieten vor allem einen Angriffspunkt für unblutige therapeutische Eingriffe, die in mannigfacher Weise für den Gesammtkreislauf von Bedeutung sein können. Die Praxis hat sich schon lange verschiedener derartiger Behandlungsmethoden, die an diesen Gefässbezirken angreifen, bedient, deren wissenschaftliche Begründung erst durch neuere Forschungen erfolgte, wenigstens soweit es die Frage der reflectorisch veränderten Blutvertheilung anbelangt, die durch Application der verschiedenartigsten Reizmomente auf die einzelnen Gefässprovinzen hervorgerufen werden kann.

Das Abbinden der Glieder, d. h. die Verhaltung von Blut in den Extremitäten durch theilweise Hemmung des venösen Abflusses bei erhaltener arterieller Zufuhr, das seit den Zeiten der hippokratischen Schule angewandt wurde und im Laufe der Jahrhunderte die verschiedenste Bewerthung gefunden hatte [Näheres über die historische Seite der Frage siehe bei Plaskuda (15)], scheint einer näheren Erklärung seiner Folgen für den Kreislauf auf den ersten Blick nicht weiter zu bedürfen. Es liegt auf der Hand, dass die temporäre Ausserdienststellung einer grösseren Menge Blutes in der Peripherie des Kreislaufs zunächst eine Entlastung des venösen Teiles des grossen Kreislaufs, des rechten Herzens und damit auch des kleinen Kreislaufs zur Folge haben muss. Neuere Untersuchungen der Moritz'schen Schule durch Plaskuda (15), vor allem jedoch durch v. Tabora (16—18) haben uns mittels Venen-



druckbestimmungen zahlenmässig nachgewiesen, dass die Vorstellung der Entlastung durch diese Procedur, wie sie auch Virchow (27) schon vertreten hatte, eine vollkommen richtige war. Eigene klinische Erfahrungen bei der Behandlung des Lungenödems durch Abbindung der Glieder, wie theilweise weiter unten mitgetheilte klinisch-experimentelle Untersuchungen am menschlichen Kreislauf unter normalen und pathologischen Verhältnissen, haben auch uns deutlich die entlastende Wirkung dieser altbekannten therapeutischen Maassnahme demonstrirt.

Mit der Fixirung dieses Befundes war meiner Ansicht nach jedoch noch nicht die volle Erklärung gegeben für einen weiteren, meist dem entlastenden subsummirten Effect dieser Gliederabbindung, nämlich für ihre heilsamen Folgen bei Blutungen aus den verschiedensten Organbezirken. Wenn auch ohne Weiteres zugegeben werden muss, dass die Verminderung des einen Gefässquerschnitt in der Zeiteinheit durchfliessenden Blutquantums für den Blutverlust aus einer daselbst befindlichen Läsion nicht bedeutungslos sein kann, so wird man sich bei einiger Ueberlegung doch sagen müssen, dass so eklatante hämostyptische Effecte, wie sie von den verschiedensten älteren Autoren und auch neuerdings (14 und 28) gemeldet werden, nicht allein durch diese oben erörterte Folge für den Kreislauf begründet werden können. Wie es uns gelungen ist die altbekannte Thatsache der Veränderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch acuten Blutverlust (24) (Aderlass) bestätigend zu erklären, so schien es uns auch höchst wahrscheinlich, dass die Folgen der Gliederabbindung nicht einfach mit der rein mechanischen Erklärung, der Circulation einer verminderten Blutmenge und der consecutiven Verkleinerung des Gesammtgefässquerschnittes abzuschliessen sind, sondern dass wir als eine weitere und zwar sehr wichtige Folge eine Veränderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes im Sinne einer Erhöhung zu erwarten hätten (26). Zur Klärung dieser Frage wurden die folgenden klinisch-experimentellen Untersuchungen unternommen.

II. Untersuchungen über die Gerinnungsfähigkeit des Blutes bei Gliederabbindung.

Zur Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit (G.-F.) des Blutes verwandten wir bei unseren Untersuchungen zwei Methoden. Die G.-F. des Capillarblutes bestimmten wir in dem von Bürker (4) angegebenen Apparat bei 25°. Es hat uns diese Apparatur nunmehr seit 3 Jahren äusserst werthvolle Dienste bei thier- und klinisch-experimentellen Untersuchungen geleistet. Ueber die Methode selber, wie über die Vermeidung der hierbei sehr leicht möglichen Fehlerquellen möchte ich mich hier nicht des Weiteren auslassen, da ich mich in früheren Arbeiten (22—26) bereits dazu geäussert habe. Es wurde dabei stets bis auf unwesentliche Modificationen genau nach den Angaben Bürker's gearbeitet. Ausserdem wurde jedoch noch die G.-F. in dem mit einer Spritze entnommenen Venenblut des Armes nach einem anderen Verfahren bestimmt, das dem Vorgehen von Morawitz (11) und seinen Mitarbeitern nachgebildet ist,



und das ich ebenfalls in meinen früheren Arbeiten z. Th. schon verwandt habe. Es wird hierbei das Blut in einer feuchten Kammer bei 25° in kleinen breiten Reagenzgläschen resp. in Uhrgläschen gehalten und der Zeitpunkt bestimmt, bei dem bei Umlegen dieser Röhrchen resp. Schalen eine deutliche Gerinnung ihres Inhalts sich zeigt. Während bei dieser Untersuchung 1—2 ccm Blut verwandt wurden, werden bekanntlich bei der Bürker'schen Versuchsanordnung nur Tropfen gebraucht. Da die Bestimmung des Zeitpunkts der Gerinnung bei beiden Methoden nicht die gleiche ist, bei der Bürker'schen Methode ausserdem noch ein Wasserzusatz erfolgt, so sind natürlich die Resultate in den absoluten Werthen untereinander nicht ohne Weiteres zu vergleichen, wenn sie auch wie aus den später mitzutheilenden Protokollen hervorgeht, eine recht gute Uebereinstimmung zeigen. Wir wandten diese beiden Methoden deswegen an, um zu zeigen, dass bestimmte Veränderungen der G.-F. im Capillarblut sich auch im Venenblut ausprägten, und es sei hier schon angeführt, dass sich Schwankungen der G.-F. bei beiden Methoden, bis auf bestimmte zu erörternde Ausnahmefälle, vollkommen parallellaufend erwiesen.

Es wurde nun so vorgegangen, dass bei den Patienten (zumeist Blut- und Kreislaufgesunden) in Rückenlage zunächst an den Fingerkuppen der einen Hand, oder auch beider Hände, die G.-F. des Capillarblutes bestimmt wurde, bis sich eine Constanz der Werthe ergab, was meist schon nach 2, spätestens nach 3 Bestimmungen erreicht war. Nur in Ausnahmefällen fand sich eine minimale Differenz der Gerinnungswerthe zwischen rechter und linker Hand. Dann wurde mittelst Gummibinden die Abschnürung einzelner oder maximal dreier Extremitäten vorgenommen und im Verlauf der nächsten halben, unter Umständen auch bis $1^1/_2$ Stunden in verschieden grossen Zeitintervallen sowohl die G.-F. an dem nichtgestauten wie an dem gestauten Arm untersucht. Es wurde dafür Sorge getragen, dass die Stauung eine möglichst starke war, ohne dass dadurch an der Abbindungsstelle selber dem Patienten Schmerzen erwuchsen. Ganz beschwerdefrei sind die Patienten bei solch ausgedehnten Stauungen selten, wenn diese längere Zeit, also etwa $^1/_2$—$1^1/_2$ Stunden ausgedehnt werden.

Die am nicht gestauten Arm gewonnenen Werthe sollten den Indicator für die Stärke der G.-F. in dem sogenannten „Rumpfkreislauf“ darstellen. Nach einer gewissen Zeit wurden die Binden dann wieder gelöst und noch weitere Bestimmungen vorgenommen, wie aus den einzelnen Protokollen zu ersehen ist. Nach diesem Grundplan wurden alle Versuche angestellt. Zur Beantwortung von Einzelfragen erfuhr das Vorgehen mannigfache Modificationen; ausserdem wurden gleichzeitig die verschiedenartigsten anderen Untersuchungsmethoden angewandt, die uns über das Verhalten des Kreislaufs und des Blutes bei der Abschnürung aufklären sollten, um in ihren Beziehungen zu dem Verhalten der G.-F. bei der Abbindung der Glieder studirt werden zu können. Die an 60 Patienten gewonnenen Resultate sollen im Folgenden in einzelne Gruppen getheilt wiedergegeben werden, so wie sie sich logisch zur Klärung der ganzen aufgeworfenen Frage aneinander reihen.



Versuch 1. Prot. XX. K., männlich, 28 Jahre. Neurasthenie.

Zeit	Capillarblut-gerinnung bei 25°	Abschnürungen
12 Uhr 0 Min.	5 Min.	*Umfänge* { *r. Wade: 36 cm*; *l. Wade: 35 cm*; *r. Unterarm: 24 cm*; *l. Unterarm: 23 cm* }
12 „ 8 „	$5^1/_4$ „	
12 „ 23 „	—	Beide Beine und linker Arm abgebunden.
12 „ 28 „	2 „	*Umfänge* { *r. Wade: 37,5 cm (+$1^1/_2$ cm)*; *l. Wade: 36,5 cm (+$1^1/_2$ cm)*; *r. Unterarm: 24 cm*; *l. Unterarm: 24 cm (+1 cm)* }
12 „ 37 „	$2^1/_2$ „	
12 „ 52 „	$2^1/_2$ „	
12 „ 56 „	—	Lösung der Binden.
1 „ 6 „	5 „	

Die G.-F. wurde an der rechten Hand bestimmt. An den abgebundenen Gliedern bestand eine starke Cyanose ohne besondere Schmerzen, mit einer Zunahme des Umfangs von $1^1/_2$ resp. 1 cm (s. Tafel XIII, Curve I).

Versuch 2. Prot. V. K., männlich, 21 Jahre. Neurasthenie.

Zeit	Capillarblut-gerinnung bei 25°	Abschnürungen
9 Uhr 15 Min.	$4^1/_2$ Min.	
9 „ 30 „	$4^1/_2$ „	
9 „ 47 „	—	Beide Beine und linker Arm abgebunden.
9 „ 57 „	$1^1/_2$ „	
10 „ 10 „	—	Lösung der Binden.
10 „ 18 „	3 „	

Bestimmung der G.-F. an der Hand des freigebliebenen rechten Armes bei guter schmerzloser Cyanose der abgebundenen Extremitäten.

Um zunächst die Frage zu beantworten, wie sich principiell die G.-F. des Blutes bei der Abschnürung von 3 Extremitäten verhält, sei auf die beiden Versuche 1 und 2 verwiesen. Sie stellen in extenso das Beispiel dar für die in der Uebersichtstabelle I angegebenen 20 gekürzten Versuchsprotokolle dieser Art. Die Versuche zeigen alle übereinstimmend das gleiche Resultat der in Curvenform (s. Tafel XIII, Curve I) besonders anschaulich sich darstellenden Veränderung der Gerinnung nach Abbindung. Es findet sich ausnahmslos in dem nicht gestauten Arm eine deutliche Gerinnungszunahme, die in den vorliegenden 50 Untersuchungen nur zweimal ausblieb.

Da sonst, wie uns schon früher und auch jetzt wieder Controlversuche zeigten, die G.-F. des Blutes im Verlauf von 1—2 Stunden bei absoluter körperlicher Ruhe und stets gleichen äusseren Verhältnissen höchstens Schwankungen im Werth von $^1/_4$ Minute zeigt, die hier protokollirten G.-F.-Aenderungen jedoch ausserhalb jeder Versuchsfehlerquelle liegen und stets auftreten, so ist die oben gestellte erste Frage



dahin zu beantworten, dass die **Abschnürung dreier Extremitäten principiell in dem restirenden Kreislauftheil eine Erhöhung der Capillaren-G.-F. des Blutes veranlasst.**

Uebersichtstabelle I.
Die Veränderung der Capillarblut-G.-F. am freien Arm bei Abschnürung von 3 Extremitäten.

No.	Pro-tokoll	Capillarblut-G.-F. am freien Arm vor der Abschnürung	während der Abschnürung	nach der Abschnürung	Maximale Differenz der G.-F.	Dauer der Abschnürung
1	1	5 Min.	$3\frac{1}{2}$ Min.	$4\frac{1}{2}$ Min.	$1\frac{1}{2}$ Min.	23 Min.
2	2	$4\frac{1}{2}$ „	3 „	4 „	$1\frac{1}{2}$ „	40 „
3	3	4 „	$2\frac{1}{2}$ „	$3\frac{1}{4}$ „	$1\frac{1}{2}$ „	40 „
4	4	$3\frac{1}{2}$ „	$2\frac{1}{4}$ „	2 „	$1\frac{1}{2}$ „	30 „
5	5	$4\frac{1}{2}$ „	$1\frac{1}{2}$ „	3 „	3 „	25 „
6	7	$3\frac{1}{2}$ „	2 „	$2\frac{1}{4}$ „	$1\frac{1}{2}$ „	60 „
7	8	$3\frac{1}{2}$ „	$2\frac{1}{2}$ „	—	1 „	60 „
8	9	4 „	2 „	3 „	2 „	50 „
9	10	$3\frac{1}{2}$ „	2 „	$2\frac{1}{2}$ „	$1\frac{1}{2}$ „	35 „
10	11	3 „	3 „	$2\frac{1}{2}$ „	$\frac{1}{2}$ „	30 „
11	12	3 „	$2\frac{1}{2}$ „	$2\frac{1}{4}$ „	$\frac{3}{4}$ „	20 „
12	14	$3\frac{1}{2}$ „	3 „	$2\frac{1}{2}$ „	1 „	20 „
13	16	$4\frac{1}{2}$ „	2 „	2 „	$2\frac{1}{2}$ „	45 „
14	17	$3\frac{1}{2}$ „	$2\frac{1}{2}$ „	$2\frac{1}{2}$ „	1 „	20 „
15	18	$3\frac{1}{4}$ „	2 „	$3\frac{1}{2}$ „	$1\frac{1}{4}$ „	30 „
16	19	$3\frac{1}{2}$ „	$1\frac{3}{4}$ „	$3\frac{1}{2}$ „	$1\frac{3}{4}$ „	20 „
17	20	5 „	2 „	5 „	3 „	35 „
18	34	$4\frac{1}{4}$ „	$3\frac{1}{2}$ „	—	$\frac{3}{4}$ „	28 „
19	35	$3\frac{1}{2}$ „	2 „	—	$1\frac{1}{2}$ „	30 „
20	36	$4\frac{1}{2}$ „	3 „	$4\frac{1}{4}$ „	$1\frac{1}{2}$ „	30 „

Eine weitere Frage war, ob die Stärke dieser G.-F.-Veränderung von der **Anzahl der abgeschnürten Extremitäten**, d. h. von der **Menge des verhaltenen Blutes** abhängig sei. Von den entsprechenden Untersuchungen sollen als Beispiel die Versuche 3 und 4 gelten. Man ersieht daraus, dass die Abschnürung **einer halben** Extremität, also etwa eines Unterarms oder eines Unterschenkels gar keinen, oder nur einen minimalen gerinnungsverändernden Einfluss aus-

Versuch 3. Prot. XXIV. P., männlich. Neurasthenie.

Zeit	Capillarblut-G.-F. d. r. Hand	Abschnürung
11 Uhr 38 Min.	5 Min.	*L. Unterarm: 25,5 cm.*
11 „ 45 „	5 „	
11 „ 52 „	—	Linker Arm unter d. Ellenbogen abgebunden.
12 „ 3 „	5 „	*L. Unterarm: 26.3 (+ 0,8) cm.*
12 „ 8 „	—	Link. Arm hoch am Schultergelenk abgebund.
12 „ 12 „	2 „	Starke Stauung.
12 „ 27 „	—	Binden gelöst.
12 „ 42 „	$4\frac{3}{4}$ „	

Die Abbindung eines Unterarmes genügt noch nicht zur Erhöhung der G.-F. im übrigen Kreislauf. Es bedarf dazu der Abbindung eines ganzen Armes.

Versuch 4. Prot. XXVI. Sch., männlich, 45 Jahre. Emphysem.

Zeit	Capillarblut-G.-F. der r. Hand	Abschnürungen
5 Uhr 27 Min.	3¼ Min.	*r. Wade: 35,5 cm.*
5 „ 32 „	3¼ „	
5 „ 44 „	—	Rechter Unterschenkel unter Knie abgebund.
5 „ 49 „	3 „	*r. Wade 38,0 (+ 2,5) cm.*
5 „ 55 „	3¼ „	
5 „ 59 „	—	Recht. Bein hoch am Oberschenkel abgebund.
6 „ 4 „	2½ „	
6 „ 9 „	2½ „	
6 „ 16 „	—	Binden gelöst.
6 „ 24 „	3¼ „	

Die G.-F. zeigt erst eine Zunahme nach Abbindung einer ganzen unteren Extremität (Tafel XIII, Curve II).

übt. Derselbe tritt jedoch sofort und deutlich ein, wenn der zugehörige Oberarm oder Oberschenkel in die Abschnürung mit einbegriffen wird, oder aber wenn eine andere halbe Extremität, wie z. B. in Versuch 5, ausser dem linken Unterschenkel auch noch der rechte abgebunden wird.

Versuch 5. Prot. XXXII. J., männl., 32 Jahre. Neurasthenie.

Zeit	Capillarblut-G.-F. der l. Hand	Abschnürungen
5 Uhr 55 Min.	3½ Min.	*r. Wade: 30 cm. l. Wade: 31,5 cm*
6 „ 6 „	3½ „	
6 „ 25 „	—	Abschnürung des r. Unterschenkels unterhalb des Knies
6 „ 31 „	3 „	*r. Wade: 32 cm* (+ *2 cm*)
6 „ 32 „	—	r. Wade 32 cm (+ 2 cm), l. Unterschenkel unterhalb des Knies
6 „ 36 „	2½ „	*r. Wade: 33 cm* (+ *3 cm*), *l. Wade: 33,5* (+ *2 cm*)
6 „ 43 „	—	Lösung der beiden Binden
6 „ 48 „	3½ „	

Die Abbindung eines Unterschenkels veranlasst eine geringe Erhöhung der G.-F., die erst deutlich wird, nachdem der andere Unterschenkel ebenfalls noch abgebunden war.

Versuch 6. Prot. XXVIII. T., männl., 50 Jahre. Arteriosklerose.

Zeit	Capillarblut-G.-F. der r. Hand	Abschnürungen
4 Uhr 50 Min.	4 Min.	*l. Unterarm: 24 cm*
4 „ 55 „	4 „	
5 „ 21 „	—	Abschnürung des linken Armes.
5 „ 26 „	2¼ „	
5 „ 33 „	2 „	*l. Unterarm*: *25,2* (+ *1,2*) *cm.* Starke Stauung
5 „ 35 „	—	Binde gelöst
5 „ 45 „	4 „	



Versuch 7. Prot. XXIX. B., männl., 55 Jahre. Arteriosklerose.

Zeit	Capillarblut-G.-F. der r. Hand	Abschnürungen
5 Uhr 5 Min.	$3^1/_2$ Min.	*l. Unterarm: 27,5 cm*
5 „ 9 „	$3^1/_2$ „	
5 „ 23 „	—	Abschnürung des linken Armes
5 „ 30 „	$1^3/_4$ „	*l. Unterarm: 29,5 (+ 2) cm*
5 „ 37 „	$1^1/_2$ „	Starke Stauung
5 „ 40 „	—	Binde gelöst
5 „ 52 „	$3^1/_4$ „	

In beiden Versuchen sehr prompt und stark einsetzender Effect der G.-F.-Erholung nach Abbindung nur eines Armes.

Es muss also zum mindesten eine ganze Extremität abgeschnürt sein, wobei es einerlei ist, ob wir eine untere Extremität oder nur einen Arm abbinden. Der Effect der Abbindung eines Armes allein erhellt sehr deutlich aus Versuch 6 und 7. Es ergiebt sich also daraus, dass eine Stauung zum mindesten in einem Armgefässbezirk oder einem äquivalenten Theile vorgenommen werden muss, um eine deutliche Gerinnungsveränderung im übrigen Kreislauf zu erzielen.

Die durch Abbindung von drei Extremitäten veranlasste Erhöhung der G.-F. ist nun, wie aus der Uebersichtstabelle I deutlich hervorgeht, in ihrer Stärke recht verschieden. Dort findet sich in einer Columne die maximale Differenz der G.-F. vor und während des Abbindens dreier Extremitäten verzeichnet, wobei sich Werthe von $^3/_4$ Min. bis zu 3 Min. constatiren lassen. Im Durchschnitt ist eine Erhöhung der G.-F. um $1^1/_2$—2 Min. zu verzeichnen, was bei den vorliegenden absoluten Höhen der normalen G.-F. von $3^1/_2$—$4^1/_2$ Minuten etwa die Hälfte beträgt. Ueberblickt man diese Werthe und vergleicht sie mit den in den schon besprochenen Versuchen 3—7 erhaltenen, so muss man zu dem Schluss

Versuch 8. Prot. XXXIII. E., männl., 23 Jahre. Paralyse.

Zeit	Capillarblut-G.-F. der r. Hand	Abschnürungen
5 Uhr 35 Min.	$4^1/_2$ Min.	*r. Wade: 31 cm* *l. Wade: 31 cm*
5 „ 42 „	$4^1/_2$ „	
5 „ 50 „	—	Rechtes Bein hoch am Oberschenkel abgebunden
5 „ 56 „	$3^1/_2$ „	*r. Wade: 31,7 (+ 0,7) cm*
5 „ 57 „	—	Binde gelöst
6 „ 7 „	$4^1/_2$ „	
6 „ 18 „	—	Beide Beine hoch am Oberschenkel abgebunden
6 „ 24 „	$2^1/_4$ „	*r. Wade: 31,7 (+ 0,7) cm* *l. Wade: 32 (+ 1,0) cm*
6 „ 26 „	—	Binden gelöst
6 „ 35 „	$3^1/_2$ „	

Abbindung eines Beines macht bei dem gleichen Patienten nur halb so starken Effect auf die Erhöhung der G.-F., als diejenige beider Beine (Tafel XIII, Curve III).



Versuch 9. Prot. XXIII. W., männl., 38 Jahre. Paralyse.

Zeit	Capillarblut-G.-F. der r. Hand	Abschnürungen
5 Uhr 17 Min.	3 Min.	*r. Wade: 32 cm* *l. Wade: 31,5 cm*
5 „ 28 „	3 „	
5 „ 34 „	3 „	
5 „ 55 „	—	Abschnürung beider Beine
6 „ 14 „	$1^1/_2$ „	*r. Wade: 34,5 (+ 0,5) cm* *l. Wade: 32,3 (+ 0,8) cm*
6 „ 22 „	—	Lösung der Binden
6 „ 33 „	3 „	
6 „ 40 „	3 „	*r. Wade: 32,5 (+ 0,5) cm* *l. Wade: 31,5 (± 0) cm*

Sehr deutlicher Einfluss der Abbindung beider Beine. In der Nachperiode bleibt der Anfangswerth constant.

kommen, dass die absolute Höhe dieser hier erzielten Veränderung eigentlich nicht von der Anzahl der abgeschnürten Extremitäten abhängt. Es scheint eine gewisse Regellosigkeit in der Stärke des Effects zu herrschen, deren mögliche Ursachen weiter unten discutirt werden sollen. Gegenüber dieser Regellosigkeit, die einen Vergleich zwischen den verschiedenen untersuchten Personen nicht zulässt, ist jedoch zu constatiren, dass bei ein und derselben Person sich die Abhängigkeit der Effectstärke von der Grösse der Abschnürung doch nachweisen lässt. So zeigt uns Versuch 8 eine Gerinnungserhöhung von 1 Minute nach Abschnürung eines Beines, und darauf nach einer gewissen Pause, während der die Stauung gelöst und die G.-F. wieder zur Norm zurückgekehrt war, bei Abbindung beider Beine eine Erhöhung um $2^1/_4$ Minuten. Aehnlich, wenn auch nicht so deutlich, zeigt sich diese Steigerung bei ein und derselben Person in Versuch 10, wo ohne Lösung der einzelnen Abbindungen die fortschreitende Stauung eine der Steigerung der verhaltenen Blutmenge parallelgehende Verstärkung der G.-F. involvirt; und zwar finden wir nach Stauung im rechten Bein eine Erhöhung von 1 bis $1^1/_4$ Minuten, nach der hinzugefügten Stauung im linken eine solche von $1^1/_2$ Minuten, die nach Hinzunahme des linken Armes dann keine weitere Steigerung mehr erfährt.

Ueber die Schnelligkeit des Eintritts dieser eben beschriebenen Wirkung klärt uns die Uebersichtstabelle II auf. Wir ersehen daraus, dass überall, wo mindestens eine Extremität gut abgestaut wurde, sich bereits nach 4—5 Minuten in dem Capillarblut des Rumpfkreislaufs eine einwandsfreie G.-F.-Verstärkung vorfindet. Es kann diese Erhöhung schon den Maximalwerth darstellen und selbst das Weiterbestehen der Abschnürung über 1—$1^1/_2$ Stunden keine weitere Veränderung im Sinne einer Erhöhung zu Stande bringen. Doch zeigt sich bei der Durchsicht sämmtlicher Protokolle, dass sich etwa in einem Drittel der Fälle, ohne Abänderung der Versuchsbedingungen, noch eine weitere Steigerung einstellt, die ganz verschiedene Grade zeigte.

In einem weiteren Drittel der Fälle jedoch beobachtet man wieder



Versuch 10. Prot. XL. Ca., männlich, 21 Jahre. Gesund.

Zeit Uhr	Zeit Min.	Capillarblut-G.-F. r. Min.	Capillarblut-G.-F. l. Min.	Abschnürungen
4	6	$3^1/_4$	—	{ *r. Wade: 30 cm. r. Unterarm: 22,5 cm.* *l. Wade: 31 cm. l. Unterarm: 22,0 cm.*
4	11	—	$3^1/_4$	
4	25	—	—	Abschnürung der rechten unteren Extremität.
4	31	2	—	*r. Wade: 31,5 (+ 1,5) cm.*
4	35	—	$2^1/_4$	
4	40	—	—	Abschnürung der linken unteren Extremitäten.
4	45	$1^3/_4$	—	
4	49	—	$1^3/_4$	*r. Wade: 31,5 (+ 1,5) cm. l. Wade: 31,8 (+ 0,8) cm.*
4	51	—	—	Abschnürung der linken oberen Extremitäten.
4	58	—	$1^3/_4$	
5	2	$1^3/_4$	—	*l. Unterarm: 22,5 (+ 0,5) cm.*
5	3	—	—	Lösung der Binde am linken Arm.
5	7	$3^1/_4$	—	*r. Wade: 31,7 (+ 1,7) cm. l. Wade: 32,0 (+ 1,0) cm.*
5	14	—	2	Lösung d. Binden an d. beiden unteren Extremität.
5	18	—	$3^1/_4$	
5	22	$3^1/_4$	—	

Die extremitätenweise gesteigerte Abbindung hat ihren Haupterfolg auf die G.-F. des freien Rumpfkreislaufs bereits nach der Abschnürung eines Beines. Es tritt nach Hinzunahme der anderen unteren Extremitäten noch eine geringe weitere Steigerung ein, die jedoch durch die Abbindung eines Armes nicht weiter hochgetrieben werden kann. Die Lösung einer Binde genügt schon die G.-F. im Rumpfkreislauf zur Norm zurückkehren zu lassen, während im linken Arm selber die G.-F. noch stark erhöht bleibt! (Tafel XIII, Curve IV.)

Uebersichtstabelle II.

No.	Prot.	Untersuchung der Capillar-G.-F. nach Abschnürung von Minuten:	Erhöhung der G.-F. um Minuten:	Weitere Steigerung	Abschnürung von:
1	17	5	1	Nein	3 Extremitäten (2 Beine + 1 Arm)
2	18	4	$1^1/_4$	Nein	3 Extremitäten (2 Beine + 1 Arm)
3	19	5	$1^3/_4$	Nein	3 Extremitäten (2 Beine + 1 Arm)
4	20	4	$3^1/_4$	Nein	3 Extremitäten (2 Beine + 1 Arm)
5	22	5	$2^1/_4$	Nein	2 Beinen
6	38	4	$1^1/_4$	Ja	1 Arm
7	29	7	$1^3/_4$	Ja	1 Arm
8	28	5	$1^3/_4$	Ja	1 Arm
9	6	15	$1^1/_2$	Nein	3 Extremitäten (2 Beine + 1 Arm)
10	16	19	1	Ja	3 Extremitäten (2 Beine + 1 Arm)
11	7	24	1	Ja	3 Extremitäten (2 Beine + 1 Arm)
12	9	33	2	Nein	3 Extremitäten (2 Beine + 1 Arm)

Die Tabelle orientirt sowohl über die Schnelligkeit des Eintritts einer einwandsfreien Erhöhung der G.-F. im nicht abgeschnürten Kreislauf nach Anlegen der Binden, als auch über die Frage des weiteren Verhaltens der G.-F., über das man a priori nach Bestimmung des ersten hier wiedergegebenen Werthes nichts aussagen kann.

ein Zurückgehen dieser verbesserten G.-F., wenn auch nur in geringem Grade. Niemals wird jedoch noch während des Bestehens der Abschnürung der vor derselben festgelegte Anfangswerth erreicht. So lange die Abschnürung besteht, findet sich auch im Capillar-

blut die erhöhte G.-F., was wir in einzelnen Fällen bis zu $1^1/_2$ Stunden constatiren konnten. Längere Zeit wurden die Versuche nicht ausgedehnt. Für die Praxis dürfte auch kaum eine längere Dauer in Frage kommen. In der Uebersichtstabelle I ist die Dauer der Abschnürung bei den einzelnen Versuchen in einer besonderen Columne angegeben.

Besonders zu betonen ist, wie ja auch aus Versuch 8 hervorgeht, dass die nach Lösen der Binden in verschiedenen Zeitabständen wiederholte Abschnürung stets wieder principiell denselben Effect an dem Blute hervorruft. Beginnt man die Extremitätenstauung zu lösen, so kehrt die G.-F. sehr bald wieder auf ihr Anfangsniveau zurück. Das Tempo dieser Rückkehr ist ganz verschieden; in einigen Fällen ist der Anfangswerth bereits nach 5 Minuten wieder erreicht, während man in anderen Versuchen, allerdings in der Minderzahl, noch nach 10—15 Minuten die G.-F. unter den Anfangswerthen findet. Auffallend ist es, dass bei Versuchen, bei denen 3 Extremitäten abgeschnürt waren, unter Umständen die Lösung nur einer dieser Extremitäten bereits die Rückkehr zur Norm veranlassen kann (z. B. Versuch 10). Auf alle Fälle kann man niemals von einer langen Nachwirkung sprechen, die also etwa über 15 Minuten nach Lösung der Binden anhielte.

Bisher sind nur die Resultate besprochen worden, die sich bei der Untersuchung des Capillarblutes in dem nicht in die Stauung mit einbezogenen Theil des Kreislaufs (Rumpfkreislauf) constatiren liessen. Ueber die **Beobachtungen in dem gestauten Theil**, die in der Mehrzahl der Versuche (40) gleichfalls vorgenommen wurden, orientirt uns die nur einige Protokolle wiedergebende Uebersichtstabelle No. III. Aus ihr ist ohne Weiteres zu ersehen, dass wir eine Veränderung der G.-F. in diesen Gefässprovinzen erzielen, die im Allgemeinen dieselben Werthe erreicht, wie in dem freigebliebenen Theil des Kreislaufs. A priori war dieser Parallelismus auch zu erwarten nach den Vorstellungen, die man sich von der Genese der veränderten G.-F. machen kann und die weiter unten ausführlich besprochen werden sollen. Erwähnenswerth ist, dass zuweilen diese erhöhte G.-F. nach Lösung der Binden in dem vorher ge-

Uebersichtstabelle III.

Veränderung der Capillarblut-G.-F. im gestauten und freien Arm.

No.	Prot.	Capillarblut-G.-F. vor der Abschnürung	während der Abschnürung	nach der Abschnürung	
1	40	$3^1/_4$ Min. $3^1/_4$ "	$1^3/_4$ Min. $1^3/_4$ "	2 Min. $3^1/_4$ "	Gestauter Arm. Freier Arm.
2	16	$4^1/_2$ " 4 "	$3^1/_2$ " 2 "	2 " 2 "	Gestauter Arm. Freier Arm.
3	38	$4^1/_2$ " $4^1/_2$ "	3 " 3 "	$4^1/_2$ " $4^1/_2$ "	Gestauter Arm. Freier Arm.
4	20	5 " 5 "	2 " 2 "	— 5 "	Gestauter Arm. Freier Arm.
5	37	4 " 4 "	3 " 3 "	4 " 4 "	Gestauter Arm. Freier Arm.



stauten Theil länger erhalten bleibt, als in dem nicht gestauten (cf. Versuch 10, S. 491).

In einer Anzahl von Fällen (16) wurde nun ausser der Gerinnungsbestimmung im Capillarblute auch eine solche in dem **Venenblut** in der oben beschriebenen Weise vorgenommen; einmal um die Resultate der mit der Bürker'schen Methode gewonnenen Werthe zu controliren, dann aber auch, weil es nicht unwahrscheinlich schien, dass sich unter Umständen gewisse Differenzen weniger in den absoluten Zahlen, als vielmehr in dem Verlauf der durch die Abschnürung hervorgerufenen Veränderung der G.-F. zeigen könnten. Von einer Verwendung der Bürker-schen Methode bei der Untersuchung des Venenblutes haben wir nach mehrfachen Versuchen Abstand genommen. Versuch 12 stellt ein Beispiel einer derartigen Untersuchung dar und wir ersehen daraus, dass an dem sogen. freien Arm die durch die Abschnürung gesetzte Veränderung der G.-F. im Venenblut sich genau so — im vorliegenden Fall

Versuch 11. Protokoll XXXVIII. E., männlich, 50 Jahre, Herzinsufficienz.

Zeit	Cap. G.-F.	Ven. G.-F.	
5 Uhr 53 Min.	4 Min.	—	*r. Unterarm 22½ cm.*
5 „ 59 „	4¼ „	—	
6 „ 4 „	—	5½—6 Min.	
6 „ 12 „	—	—	r. Arm hoch abgebunden.
6 „ 16 „	3 „	—	
6 „ 20 „	2¾ „	—	starke Stauung.
6 „ 23 „	—	5½—6 „	*r. Unterarm 24½ cm (+ 2 cm).*

Die Untersuchungen wurden nur am rechten abgestauten Arm unternommen, beide bei 25° C; wobei die capillare G.-F. deutlich ansteigt, während die venöse sich nicht ändert.

Versuch 12. Protokoll XXXV.

Zeit	Cap. G.-F.		Ven. G.-F.		
	r. Min.	l. Min.	r. Min.	l. Min.	
6 Uhr 8 Min.	3½	—	—	—	*r. Wade: 32,5 cm, r. Arm: 26,5 cm.*
6 „ 13 „	—	3½	—	—	*l. Wade: 33 cm, l. Arm: 25 cm.*
6 „ 23 „	—	—	3¾	—	
6 „ 30 „	—	—	—	—	Abschnürung der Extrem. bis auf den r. Arm.
6 „ 38 „	—	—	—	—	*r. Wade: 34 (+ 1,5) cm, r. Arm: 26,5 cm.*
6 „ 42 „	2	—	—	—	*l. Wade: 34 (+ 1) cm, l. Arm: 26 (+ 1) cm.*
6 „ 45 „	—	2	—	—	
6 „ 53 „	—	—	1½	—	
6 „ 56 „	—	—	—	3	
6 „ 59 „	—	—	—	—	Lösung der Binden.

Die capillare und venöse G.-F. wurden an beiden Armen untersucht bei 25° C. Die absoluten Werthe stehen sich recht nahe. Durch eine Abschnürung von 3 Extremitäten wird im gestauten wie im freien Arm die Gerinnung um 1½ Min. erhöht, im Venenblut des freien Armes sogar um 2¼ Min. Im gestauten Venenblut dagegen ist nur eine Erhöhung um ¾ Min. zu verzeichnen, jedenfalls kein Werth, der dem am correspondirenden Arm gewonnenen gleich gesetzt werden kann.



sogar stärker — documentirt, wie im Capillarblut. Selbst die absoluten Werthe sind nicht einmal besonders verschieden. Es zeigt uns dieser Befund, der überall principiell der gleiche ist, dass die erhöhte G.-F. nicht nur an der einen Stelle, d. h. an der Fingerkuppe des einen Arms sich vorfindet, sondern dass sie ebenso im Venenblute zu constatiren ist, somit also wohl auch eine Eigenschaft des in dem ganzen übrigen freien Kreislauf sich bewegenden Blutes sein wird; dagegen können wir eine solche Coincidenz der G.-F.-Veränderung im gestauten Arme zwischen Capillarblut und Venenblut nicht constatiren. Versuch 11 und 12 zeigen deutlich, wie das Venenblut des gestauten Armes die gleichzeitig in dem Capillarblut der Fingerkuppe constatirte verstärkte Gerinnung vermissen lässt.

Diese Divergenz zwischen der capillaren und venösen G.-F. ist jedoch nicht stets in dieser eben besprochenen Weise vorhanden. Während in 4 Versuchen sogar eher eine geringfügige Verschlechterung der venösen G.-F. im abgeschnürten Arm sich fand, musste in 5 Versuchen hingegen eine Zunahme constatirt werden, die jedoch in ihrer Stärke keinen Parallelismus mit der Erhöhung im Capillarblut aufweisen konnte und vor allem niemals einen Ausschlag zeigte, wie wir ihn am Venenblut des freien Armes vorfanden. Diese Inconstanz glaubten wir zunächst dadurch erklären zu müssen, dass wir eine Abhängigkeit von der Dauer der Abschnürung annahmen; doch auch bei dahin modificirten Untersuchungen gelang es uns nicht eine Constanz der Beobachtungen in dem Sinne zu erreichen, dass die G.-F. auch im Venenblut steigt, je länger die Abschnürung besteht. Es müssen hier also unbedingt individuelle Verschiedenheiten vorliegen, die wohl in der verschieden starken Entwicklung und Aufnahmefähigkeit des vor den grossen Venen liegenden Gewebes (besonders wohl der Musculatur) zu suchen sind. Jedenfalls liegt kein Grund vor zu der Erklärung der hier gegebenen Resultate, ein gerinnungshemmendes Moment hinzuzuziehen. Für die erhöhte G.-F. des Capillarblutes liegen u. E. die Verhältnisse so, dass bei der Blutentnahme aus der Fingerkuppe des gestauten Armes das Moment besonders in den Vordergrund tritt, das der Bürcker'schen Methode überhaupt zum Vorwurf gemacht wird, nämlich die Hineinbeziehung von Gewebssaft in den aus dem Capillargebiet gewonnenen Blutstropfen. Es ist ohne Weiteres plausibel, dass, ganz allgemein gesprochen, dieser Gewebssaft in einem gestauten Gefässbezirk viel reichlicher vorhanden ist und bei einer hier gesetzten Gewebsläsion in erhöhtem Maasse ausfliessen muss, als unter normalen Verhältnissen. Sehr wahrscheinlich ist er auch qualitativ verschieden, da das in die abgeschnürte Gefässprovinz strömende Blut bekanntlich die gerinnungsbeschleunigenden Factoren vermehrt enthält und sie jedenfalls auch in das Gewebe abgiebt. Hiervon wird weiter unten bei Besprechung der localen Folge der Abbindung nochmal die Rede sein, wo auch die Gerinnungsverhältnisse im Venenblut besprochen werden sollen.

Nachdem nunmehr durch die vorstehenden Untersuchungen die anfangs gestellte Frage in dem Sinne beantwortet war, dass bei Abbin-



dung von Gliedern das Capillar- und Venenblut des nicht abgebundenen Kreislaufs principiell eine erhöhte G.-F. zeigte, während im gestauten Theil die im Capillarblut zu constatirende Erhöhung im Venenblut ausblieb oder sich nur schwach ausprägte, bestand die weitere Aufgabe darin, die Ursache für dieses Phänomen zu finden. Dazu war es nothwendig, sich zunächst darüber zu orientiren, welche Veränderungen überhaupt an Blut und Kreislauf durch die Abschnürung einzelner Gefässprovinzen verursacht werden. Die darüber bereits existirenden Untersuchungen und Beobachtungen sind für uns zunächst deswegen nicht verwerthbar, da sie keine parallellaufenden Beobachtungen über das Verhalten der G.-F. des Blutes enthalten. Es wurden also sowohl an den gestauten, wie an den nicht gestauten Partien Untersuchungen über das Verhalten des Blutes (Feuchtigkeitsgehalt und Trockensubstanz, Hämoglobingehalt, Formelelemente), wie dasjenige des Kreislaufs, soweit er durch Venendruckmessung, Bestimmung der Herzgrösse, der Pulszahl und des arteriellen Druckes im freien Armgebiet einer Beobachtung zugängig ist, unter steter Controle des Verhaltens der G.-F. im Capillarblut und theilweise auch im Venenblut, unternommen. Ausserdem wurde in einer Anzahl von Versuchen der Fibringehalt und die Menge der im Venenblut vorhandenen Thrombokinase in den beiden Gefässbezirken (dem freien und dem gestauten) bestimmt.

Aus Gründen der Uebersichtlichkeit werden die hierbei gewonnenen Resultate in Abschnitte gesondert besprochen werden. Von einer detaillirten Wiedergabe der zahlreichen Resultate unserer hierbei vorgenommenen „Hilfsuntersuchungen“ wird hier Abstand genommen. Sie finden nur soweit eine Besprechung, als es zum Verständniss des zu bearbeitenden Themas nothwendig erscheint.

III. Untersuchungen am abgebundenen Theil des Kreislaufs.

Wenn man eine Extremität abbindet, d. h. wenn man bei erhaltener arterieller Blutzufuhr die Abfuhr des venösen Blutes zum grössten Theil hemmt, so wird sich zunächst in den ausdehnungsfähigen Venen das Blut anstauen. Wie viel Blut allein in den Venen verhalten werden kann, lässt sich schwer sagen; es bestehen da jedenfalls sehr grosse, individuelle Verschiedenheiten, wie man dies allein schon aus der oft ungemein differenten Entwicklung der an den oberen Extremitäten sichtbaren Hautvenen schliessen kann. Jedenfalls kommt es dann sehr bald auch zu einem Durchtritt von Blutserum durch die Gefässwände, wahrscheinlich sobald die grösseren und mittelgrossen Venen so überfüllt sind, dass eine Rückstauung bis in das Capillargebiet stattfindet. Dass Erythrocyten in nennenswerther Menge durch die Gefässwand durchgedrückt werden, dürfte nur bei excessiven Stauungen der Fall sein, wie sie hier nicht in Betracht kommen, ereignet sich jedoch nicht ganz selten auch bei schwächeren Graden venöser Stauung, wenn wir es mit nicht normalen Gefässwänden zu thun haben. Wir sehen zuweilen bei kachektischen Individuen, bei Infectionskrankheiten, bei den verschiedensten Ernährungs-



störungen u. a. m., infolge von Abbindungen feine, durch die Haut schimmernde und mehrere Tage persistirende Blutextravasate. Im allgemeinen dürfte dies aber nicht zu häufig vorkommen, und es wird nur Blutserum in das umgebende Gewebe übertreten. Welche Momente bei diesem Uebertritt in Betracht kommen, soll hier nicht näher erörtert werden, nur sei an die bekannte Thatsache der durch Stauung vermehrten Lymphbildung erinnert. Demnach werden wir also, wenn die Stauung einige Zeit schon besteht, in den centralwärts gelegenen grösseren Venen ein eingedicktes Blut zu erwarten haben. Wir werden eine Polyglobulie und eine Erhöhung des Hämoglobingehaltes in der

Versuch 13. Prot. XXXIV. F., männl., 25 Jahre. Gesund.

Zeit		Cap. G.-F.		Ven. G.-F.	Feuchtigkeitsgeh.	Trockensubstanz	
Uhr	Min.	r. Min.	l. Min.	links Min.	pCt.	pCt.	
12	6	$4\frac{1}{4}$	—	—	—	—	*r. Wade: 32,5 cm*
12	12	—	$4\frac{1}{4}$	—	—	—	*l. Wade: 32,5 cm*
12	30	$4\frac{1}{2}$	—	6	73,7 (l.)	26,3 (l.)	*r. Arm: 25,3 cm*
12	40	—	—	—	—	—	Abbindung der Beine und des rechten Armes
12	47	—	$3\frac{1}{2}$	—	—	—	
12	54	—	—	4	—	—	
1	0	—	—	—	65,9 (r.)	34,1 (r.)	*r. Wade: 34 (+ 1,5) cm* *l. Wade: 34 (+ 1,5) cm*
1	8	$3\frac{1}{2}$	—	—	—	—	*r. Arm: 27 (+ 1,7) cm*

In dem gestauten rechten Arm tritt im Venenblut eine starke Erniedrigung des Feuchtigkeitsgehaltes ein. Sehr gute Erhöhung der G.-F. im Capillar- und venösen Blut des freien Armes (links).

Versuch 14. Prot. XLVI. Männl., 58 Jahre. Arteriosklerose.

Zeit		Cap. G.-F.		Capillar-Hämoglobingehalt		Venöser Hämoglobingehalt		Spec. Gewicht des Venenblutes	
Uhr	Min.	r. Min.	l. Min.	r. pCt.	l. pCt.	r. pCt.	l. pCt.	rechts	
11	24	—	$4\frac{1}{4}$	73	75	—	—	—	
11	30	$4\frac{1}{4}$	—	—	—	—	—	—	*l. Arm: $24\frac{1}{2}$ cm, r. Bein: 33 cm, l. Bein: 33 cm, r. Arm: $25\frac{1}{2}$ cm.*
11	40	—	—	—	—	77	75	1062	
11	57	—	—	—	—	—	—	—	Abschnürung der beiden Beine und des l. Armes
12	7	—	$2\frac{1}{4}$	—	—	—	—	—	
12	13	2	—	69	71	—	—	—	
12	20	—	$1\frac{3}{4}$	—	—	—	83	—	*l. Arm: $25\frac{1}{2}$ (+ 1) cm, r. Bein: 34 (+ 1) cm*
12	28	—	—	—	—	70	—	—	*l. Bein: 34 (+ 1) cm, r. Arm: $25\frac{1}{2}$ cm*
12	32	$1\frac{3}{4}$	—	—	—	—	—	1040	

Der Hämoglobingehalt (bestimmt nach Grützner) zeigt in dem Capillarblut im freien wie im gestauten Arm eine Abnahme; dasselbe findet sich im Venenblut des freien Arms, während im gestauten Venenblut der Hämoglobingehalt steigt; das ebenfalls am Venenblut bestimmte spec. Gewicht zeigt eine sehr deutliche Abnahme im frei gebliebenen Arm.



Maasseinheit dieses Venenblutes vorfinden. Versuch 13 zeigt einwandsfrei wie der Feuchtigkeitsgehalt resp. die Trockensubstanz des Blutes, bestimmt an mehreren Cubikcentimetern des mit der Spritze entnommenen Venenblutes, ausserhalb jeglicher Fehlerquelle eine starke Ab- resp. Zunahme zeigt. Dieses eingedickte Blut gerinnt aber nicht besser als das vorher aus derselben Vene entnommene, wie aus den schon oben mitgetheilten Versuchen zu ersehen ist. Der Hämoglobinbefund im Venenblut contrastirt in deutlicher Weise mit den Bestimmungen des Hämoglobingehaltes an dem Capillarblut des gestauten Armes. Hier findet sich nämlich eine, allerdings nicht immer constante, Abnahme des Hämoglobingehaltes, im Gegensatz zu der Zunahme im Venenblut, eine Thatsache, die parallel läuft mit der schon erwähnten Divergenz der Resultate der G.-F. Bestimmung im Capillar- und Venenblut des gestauten Armes. Es giebt uns dieser analoge Befund einen Fingerzeig zur Deutung dieser, auf den ersten Blick schlecht erklärlichen Differenzen. Aber auch hier sind wie dort die Resultate nicht immer derart eindeutig; es hängt von zahlreichen individuellen und anderen Momenten ab, welche Blutdichte vorliegt, also welche Hämoglobinwerte sich zeigen. Es wird demnach das Blut, das aus diesen Gefässbezirken dem übrigen Kreislauf in verminderter Menge zufliesst, eine andere Zusammensetzung besitzen als normaler Weise, und es dürfte diese Zufuhr eingedickten Blutes in den Rumpfkreislauf aus verschiedenen Gründen nicht ganz bedeutungslos sein.

Wieviel Blut resp. Blutserum und Lymphe dem Organismus durch solche Abbindungen entzogen werden kann, ist natürlich ganz verschieden. Es ist selbstverständlich abhängig von der Stärke und Ausdehnung der Abschnürung, vor allem jedoch von der Aufnahmefähigkeit des Gewebes, wobei die Entwicklung der Muskeln und die augenblicklich grade herrschenden physikalisch-chemischen Verhältnisse der Gewebssäfte eine grosse Rolle spielen. Inwiefern hierbei Veränderungen der Gefässwände, namentlich im capillaren Theil des Kreislaufes von Einfluss sind, entzieht sich zunächst unserer Beurtheilung. Wir besitzen durch die Untersuchungen von Plaskuda (15) sehr brauchbare Angaben über die Menge der in solchen gestauten Gliedern verhaltenen Flüssigkeit, die uns von eigenen einschlägigen detaillirteren Untersuchungen entbinden. Plaskuda orientirte sich über den Effect der Abbindung in den einzelnen Gliedern dadurch, dass er vor und nach der Abschnürung die Wasserverdrängung der Extremitäten bestimmte. So fand er, dass in einem Bein bei $^1/_2$ stündiger Stauung 230—425 ccm Flüssigkeit verhalten werden können und in einem Arme in der gleichen Zeit 160—140 ccm. Er berechnet dann, dass man bei einem kräftigen Manne durch Stauung in allen 4 Extremitäten dem Gesammtkreislauf $^3/_4$—$^5/_4$ Liter Flüssigkeit zu entziehen vermag, was also etwa $^1/_5$ der Gesammtmenge entspräche. Da er bei diesen Untersuchungen im Durchschnitt eine Umfangszunahme der betreffenden Extremitäten von 1—2 cm, maximal von 3 cm fand, so hielten wir uns bei unseren Untersuchungen an diese einfachere Methode, die immerhin einen gut verwerthbaren Rückschluss auf die Stärke der Stauung gestattet. Wir verzichten auf eine nähere Wiedergabe, der hierdurch gewonnenen Resultate, die sich zum Theil in den einzelnen Proto-



kollen schon angegeben finden. Unsere Zahlen stimmen vollkommen mit den von Plaskuda verzeichneten überein. Auch wir beobachteten bei guter Abschnürung und gut entwickelter Musculatur im Durchschnitt $1^1/_2$ bis 2 cm, zuweilen sogar 3 cm Umfangszunahme. Die Extremitäten waren dabei mehr oder weniger stark blau verfärbt, und bei längerer Dauer traten die bekannten leichten Sensibilitätsstörungen, besonders an den Armen auf.

Um einen Mittelwerth für unsere Beobachtungen zu haben, glauben wir aus den vorliegenden Beobachtungen den Schluss ziehen zu dürfen, dass die Abschnürung beider Beine unter normalen Verhältnissen beim Erwachsenen eine Verhaltung von minimum $^1/_2$ Liter Flüssigkeit und die Abschnürung beider Beine und eines Armes von minimum $^3/_4$ Liter Flüssigkeit bedingt.

Recapituliren wir in kurzen Zügen das **Resultat** unserer **Untersuchungen am abgebundenen Theil des Kreislaufs,** so finden wir eine seröse Durchtränkung der Gewebe, und parallelgehend damit eine Zunahme der capillaren G.-F., dagegen eine Abnahme der an der Fingerkuppe bestimmten Färbekraft des Blutes. Anders liegen die Verhältnisse im Venenblut, wo uns die Bestimmung des spezifischen Gewichts und des Feuchtigkeitsgehalts, wenigstens im Anfang der Abschnürung, eine Bluteindickung zeigt, die sich auch deutlich in der verstärkten Färbekraft des Blutes documentirt. Hier vermissen wir einen eclatanten Ausschlag der G.-F. Die über verschiedene Zeiträume ausgedehnten Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die Stärke und die Dauer der Eindickung ziemlich verschieden ist, und dass wir auch, abgesehen von vereinzelten Fällen einer geringgradig verschlechterten G.-F., eine Erhöhung, die jedoch nicht sehr stark ist, finden können.

Löst man die Binde, so findet in sehr kurzer Zeit die Abfuhr des angestauten Blutes und wohl auch der übergetretenen Gewebsflüssigkeit statt. Es wird jedoch eine Zeit lang dauern, ehe die betreffenden Gewebe wieder auf dem Status quo angekommen sind, da genaue Umfangsmessungen noch $^1/_4$ Stunde nach der Bindenlösung Werthe ergaben, die sich über dem Anfangswerth befanden. Ebenso findet man zuweilen die capillare G.-F. an den früher gestauten Extremitäten länger erhöht als in den freien Gefässbezirken, was auch dafür spricht, dass die Verhältnisse in den Geweben noch nicht zur Norm zurückgekehrt sind.

IV. Kreislaufuntersuchungen am „Rumpfkreislauf".

A. Venendruckbestimmungen.

Virchow (27) hat die Annahme älterer Autoren dahin scharf präcisirt, dass durch die Gliederabschnürung der venöse Theil des Kreislaufs entlastet und der Zufluss zum rechten Herzen vermindert werde, was dann für den kleinen Kreislauf, das linke Herz und den grossen Kreislauf entsprechende Folgen haben müsse. Bisher vermochten wir uns nicht exact über diese Veränderung auf der venösen Seite des Kreislaufs zu orientiren, da die Untersuchungen mit Bestimmung der Stärke der Herz-



töne an der Pulmonalis, die Seitz [s. Plaskuda (15)] seinerzeit vorgenommen hat, nicht brauchbar sind, wie wir uns auch selber überzeugt haben. Erst die von Moritz und von Tabora (12—13) inaugurirte blutige Venendruckmessung setzte uns in den Stand, den Einfluss der Abbindung auf die Füllung des rechten Herzens mit objectiven Zahlen zu belegen. Es hat uns diese noch nicht lange in die Klinik eingeführte Methodik schon gute Dienste, besonders dort geleistet, wo es sich darum handelte, die im Verlauf von 1—2 Stunden bei einer und derselben Person unter dem Einfluss bestimmter Maassnahmen eingetretenen Veränderungen des Venendrucks exact zu verfolgen. An dieser Stelle sei nur soviel über die Technik gesagt, dass die Methode in geeigneten Fällen sehr leicht anwendbar ist, dass man aber öfters bei längeren Beobachtungen durch Eintreten von Gerinnungen gestört wird, und dass bei manchen Fällen von schlecht entwickelten Venen diese Bestimmung eben ihre wohlverständliche Grenzen findet. Auf Einzelheiten soll an anderer Stelle eingegangen werden. In den vorliegenden 23 Versuchen wurde in verschiedener Weise vorgegangen; in einem Theil der Fälle wurden die Druckbestimmungen stets mit neuaufgefülltem Manometer gemacht; da sich hierbei aber sehr leicht feinere, oft nur 10 bis 20 Secunden bestehende Druckänderungen der Beobachtung entziehen können, wurde in dem grössten Theil der Fälle folgendermaassen experimentirt. Kam es darauf an, den Verlauf der Drucksenkung sofort nach der Bindenanlegung zu beobachten, so wurde die Abschnürung vorgenommen bei offenem Hahn, nachdem das Manometer auf den durch mehrmalige Bestimmungen festgelegten augenblicklich herrschenden Druckwerth eingestellt blieb. Selbstverständlich musste der Schluss der Binden unter Vermeidung jeglicher gröberer Bewegungen des Patienten erfolgen, da bekanntlich sonst hierdurch stärkere Fehlerquellen eintreten können. Handelte es sich dagegen darum, die Veränderungen der Druckwerthe nach Bindenlösung zu fixiren, so wurde die Bindenabnahme vorgenommen bei offenem Hahn, während der Manometer auf dem während der Abschnürung erreichten tiefsten Punkte sich befand. Bei dem letzteren Vorgehen sind Gerinnungen nicht immer zu vermeiden, da hierbei Blut in die Canüle einströmt. Der Versuch, die auf diese Weise gewonnenen Werthe durch Uebertragung graphisch zu registriren, hat noch zu keinem verwerthbaren Resultat geführt.

Das Gesammtresultat der Venendruckbestimmungen, lässt sich zunächst dahin zusammenfassen, dass die Abschnürung von 2 bis 3 Extremitäten, bei Kreislauf und Thorax- wie Lungengesunden eine einwandsfreie Erniedrigung des Druckes im rechten Vorhof veranlasst. Abgesehen von diesem gemeinsamen Punkte variiren jedoch die Resultate vielfach, sodass es sich nicht umgehen lässt, als Paradigmata der verschiedenen Beobachtungen einzelne Versuchsprotokolle durchzusprechen.

Nehmen wir zunächst Versuch 15, bei dem keine fortlaufenden Venendruckbestimmungen gemacht, sondern nur, sozusagen Stichproben vor, sowie 30 und 35 Minuten nach der Abschnürung, d. h. während ihres Bestehens und dann wieder 15 Minuten nach Lösung der

Versuch 15. Prot. XXII. B., männl., 55 Jahre. Emphysem, Arteriosklerose.

Zeit Uhr	Zeit Min.	Art. Blutdruck (cm H_2O) am r. Oberarm	Puls	Resp.	Venendruck (cm H_2O) L. Vena media.	Cap. G.-F. rechts Min.	
12	10	290—190	88	28	—	4½	*r. Wade: 34,5 cm*
12	11	—	—	—	11,5	—	*l. Wade: 33,5 cm*
12	15	290—190	88	28	11,5	4½	
12	16	—	—	—	—	—	Abbindung beider Beine
12	21	260—180	92	—	—	2¼	
12	42	265—160	92	30	8,5	—	
12	45	—	—	—	—	2¾	*r. Wade: 36 (+ 1,5) cm*
12	50	—	—	—	9,2	—	*l. Wade: 34,5 (+ 1) cm*
12	51	—	—	—	—	—	Lösung der Binden
12	58	270—170	92	28	—	3	
1	6	270—190	92	28	11,4	—	

Der Venendruck sinkt um 3,0 cm, der maxim. Art.-Druck um 30 cm H_2O. Dabei zeigt sich am freien Arm eine gute cap. G.-F.-Erhöhung.

Versuch 16. Prot. XXIII. W., männl., 38 Jahre. Gesund.

Zeit Uhr	Zeit Min.	Art. Blutdruck (cm H_2O) am l. Oberarm	Puls	Venendruck (cm H_2O) R. Vena media.	Cap.-G.-F. rechts Min.	
5	39	185—130	80	6,8	—	*r. Wade: 32 cm*
5	48	—	—	—	3	*l. Wade: 31,5 cm*
5	54	185—130	80	6,2	3	
5	55	—	—	—	—	Abbindung beider Beine
6	0	—	—	5,9	—	
6	4	175—140	80	4,9	—	
6	10	175—130	80	4,2	—	
6	14	—	—	—	1½	*r. Wade: 34,5 (+ 2,5) cm*
6	21	175—135	80	4,0	—	*l. Wade: 32,3 (+ 0,8) cm*
6	22	—	—	—	—	Lösung der Binden
6	26	175—130	80	4,8	—	
6	33	175—130	80	4,8	3	

Einem Sinken des Venendruckes um 2,8 cm entspricht nur ein Fallen des maxim. art. Drucks um 10 cm H_2O bei gutem Gerinnungseffect. Die Venendruckwerthe sind wie auch in Versuch 15 stets mit frisch aufgefülltem Manometer gewonnen.

Binden genommen wurden. Es zeigte sich hierbei ein ausserhalb jeder Fehlerquelle liegender Druckabfall im rechten Vorhof von 115 mm, auf 85 resp. 92 mm, und — wie hier gleich erwähnt sei — zeigte sich dabei im anderen Armgefässbezirk ein Sinken des arteriellen maximalen Blutdrucks um 30 cm Wasser. Die nach der Bindenlösung vorgenommene Bestimmung ergab wieder die Anfangs in dem Venensystem gefundene Druckhöhe. Dieser Beobachtung schliesst sich Versuch 16 an, wo auch nur Einzelbestimmungen vorgenommen wurden. Hier finden wir schon 5 Min. nach begonnener Abschnürung die Tendenz zum Fallen, die nach 9 Min. sich weiter ausprägt und nach 15 Min. ungefähr den tiefsten Punkt erreicht hat; auf diesem Punkt hält sich, abgesehen von einer



kleinen Schwankung, während der Abbindung der Venendruck und zwar 20 mm unter dem Anfangsdruck. Wir sehen dann, wie nach der Bindenlösung der Venendruck sich auf einen Werth einstellt, der 8 mm über diesem tiefsten Punkt liegt und etwa den von Moritz und von Tabora beschriebenen Normalmittelwerth darstellt, aber weit unter dem Anfangswerth zurückbleibt. Wir finden also in diesen beiden Fällen, in denen die beiden unteren Extremitäten abgeschnürt waren, den a priori zu erwartenden deutlichen Erfolg, d. h. es sinkt der Druck im rechten Vorhof, und zwar sowohl in dem Fall mit normalen Druckverhältnissen wie auch in dem ersteren, wo ein erhöhter Druck im rechten Vorhof bei starr dilatirtem Thorax und Emphysem zu verzeichnen war. Wenn man auch selbstverständlich analog den Verhältnissen auf der arteriellen Seite Druckschwankungen der verschiedensten Genese im venösen System während einer längeren Beobachtungsdauer verzeichnen kann, so ist doch diese Form einer ausgesprochenen, muldenartig verlaufenden Druckänderung nur durch Eingriffe zu erreichen, bei denen der Zustrom zum rechten Herzen in irgendwie eingreifender Weise wie hier gehemmt wird. Wir werden gleich sehen, welche Genese für eine andere Form der Druckänderung in Betracht kommt.

Zeigte der zweite dieser Versuche mit seinen etwas häufigeren Bestimmungen schon eher eine in sich geschlossene fortlaufende Curve, so kann man diesen perpetuellen langsamen Abfall bei offenem Hahn, wie oben geschildert, noch besser in seinen Einzelheiten verfolgen. Wie vortheilhaft dieses Vorgehen ist, ersieht man z. B. aus Versuch 17.

Betrachtet man diesen Versuch, so sieht man, dass hier das nämliche Vorgehen wie in den vorhergehenden Fällen, die Abschnürung beider Beine, im Grossen und Ganzen den gleichen Erfolg der Venendruckerniedrigung hervorbringt. Nur wird dieser Effect auf ganz andere Weise erreicht. Sehen wir nämlich in den meisten Fällen ein Schritt für Schritt einsetzendes langsames Fallen, so findet sich in Versuch 17

Versuch 17. Prot. XXXI. Sc., 30 Jahre, männlich. Abgel. Pneumonie.

Zeit Uhr	Min.	Art. Blutdruck ($cm\ H_2O$) am l. Oberarm	Puls	Venendruck ($cm\ H_2O$) r. Vena mediana	Capillare G.-F. links Min.	
1	1	150—115	72	—	$4^1/_4$	*r. Wade: 29,5 cm.*
1	4	—	—	6,8—7,0	—	*l. Wade: 30,5 cm.*
1	6	150—115	72	—	$4^1/_4$	
1	7	—	—	6,5—7,0	—	
1	$7^1/_2$	—	—	—	—	Abbindg. beider Beine.
1	$7^2/_3$	—	—	4,0	—	
1	9	—	—	4,7	—	
1	10	138—110	88	5,3*	—	*r. Wade: 31,2 (+ 1,7) cm,*
1	14	—	—	5,7*	$3^1/_2$	*l. Wade: 33,2 (+ 2,7) cm.*

Sofort nach Anziehen der schon vorher gelegten Binden stürzt der Venendruck von 2,5—3,0 cm herab, um sich langsam wieder im Verlauf der nächsten 7 Minuten zu heben. Die beiden letzten Bestimmungen * sind mit frisch aufgefülltem Manometer gewonnen.



ein ganz acutes Heruntergehen des Venendruckes; und zwar erfolgt dieser Absturz schon während die Binden angelegt werden, oder um gleich das Resultat anderer Versuche anzuführen, im Verlauf der nächsten 30—60 Secunden.

Wie eben schon erwähnt, ist dieser acute Erfolg durchaus nicht sehr selten, und er tritt, was für die Erklärung dieses Phänomens nicht unwichtig sein dürfte, auch ein, bei Abschnürung einzelner Extremitäten, z. B. nur eines Armes, wofür Versuch 18 als Beispiel dienen möge.

Versuch 18. Prot. XXXIX. R., 50 Jahre. männl. Arteriosklerose.

Zeit Uhr Min.	Venendruck r. Vena mediana		Zeit Uhr Min.	Venendruck r. Vena mediana	
6 15	7,5		6 21½	7,2	
6 16	7,5		6 22	6,2	Abbindung des l. Armes
6 17	7,5		6 22½	7,0	
6 17¼	6,6	Abbindung des l. Armes	6 23	7,2	
6 18	6,7*		6 23¼	7,2	
6 19	6,8		6 23½	7,6	
6 20	7,8		6 23¾	8,0	
6 21	8,0		8 24	7,9*	
			6 25	7,6	
			6 26	7,7	

Bis auf die beiden * sind alle Bestimmungen fortlaufend bei offenem Hahn ohne Manometerauffüllung gemacht. Man sieht gut den schnellen Absturz nach Abbindung nur eines Armes und die „reactive Welle" nach Bindenlösung.

Das Verhalten des Venendrucks **während** der Abbindung ist eine ganz verschiedenes, d. h. entweder fällt der Druck im Verlauf der Abschnürung immer weiter bis er auf einem mehr oder weniger tiefen Minimum stehen bleibt, oder aber er steigt nach dem ersten starken Absturz, wie wir ihn eben geschildert haben, wieder langsam an, um dann auf einem unter dem Anfangswerthe liegenden Mittelwerthe sich zu halten. In anderen Fällen schliesslich beobachtet man, wie das während der Abschnürung erreichte Niveau unter Umständen scheinbar regellos durch plötzliche Druckerhöhungen, die meist aber wieder schnell absinken, gestört wird. Wählt man die Versuchsanordnung so, dass man die Abschnürung extremitätenweise steigert, so kann man zuweilen ein entsprechend staffelförmiges Abfallen des Venendrucks beobachten. Die Wiederholung grösserer Abschnürungen zeitigt stets einen gleichen Erfolg; auffallend ist, dass bei wiederholten Abbindungen nur einer Extremität dieser Erfolg am Venendruck nicht selten später allmählich schwächer wird, was für die Deutung der hierbei wirksamen Factoren nicht unwesentlich ist. Nur einmal haben wir bei unseren Beobachtungen ein stärkeres Fallen des Venendrucks bei Abschnürung von 2 Extremitäten vollkommen vermisst, worüber bei Besprechung des arteriellen Blutdrucks noch zu discutiren wäre. Löst man die Binden spontan, wie wir es in den meisten unserer Untersuchungen



gemacht haben, so kommt, wie es auch nicht anders zu erwarten ist, die in den Venen angestaute Blutmenge in einer mehr oder weniger grossen Welle zum rechten Vorhof und wir finden dann stets bei entsprechender Versuchsanordnung eine verschieden stark ausgeprägte Venendrucksteigerung bald schon $^1/_2$ Minute nach der Bindenlösung, bald 1—2—3 Minuten später; nach wenigen Minuten, oft auffallend schnell und kurz, sodass sie sich in Form einer Curve wiedergegeben nur als Spitze documentirt, sinken diese Drucksteigerungen unter normalen Verhältnissen wieder ab, und es stellt sich garnicht so selten der Venendruck auf ein dem Anfangsniveau unterlegenes Druckniveau ein. Dass diese reactive Welle, wie ich sie bezeichnen möchte, durch langsame Lösung mehr oder weniger abgeschwächt, wenn auch nicht ganz vermieden werden kann, ist für die Praxis von Bedeutung, da diese plötzliche verstärkte Blutdurchströmung besonders bei voraufgegangener Lungenblutung gefährlich sein kann. Wir wissen u. A. aus den thierexperimentellen Untersuchungen von Frey, wie bei Steigerung des venösen Zustromes zum Herzen, Wunden im kleinen Kreislauf einen gesteigerten Blutverlust zeigen können.

Haben wir schon diese ganzen Venendruckverhältnisse etwas ausführlicher bringen müssen als es eigentlich dem Plan der Arbeit entsprach, so müssen wir auch noch eine kurze Discussion zur Erklärung der hier gewonnenen Resultate folgen lassen, da diese am Menschen studirte Frage, ausser durch Moritz und seine Schüler bisher noch keine Bearbeitung gefunden hat. Die Frage, wovon der im rechten Vorhof herrschende, durch diese Methode gemessene Venendruck abhängt, ist zunächst am einfachsten so zu beantworten, dass auf der einen Seite die Zufuhr, auf der andern die Abfuhr des Venenblutes diese Druckverhältnisse beeinflusst. Während die Zufuhr, allgemein gesprochen, von dem Gefässtonus der verschiedensten Partien des Gefässnetzes, von den wechselnden Druckverhältnissen in der Bauch- und Brusthöhle, von der Muskelbewegung u. s. w., in letzter Instanz natürlich von der Arbeit des linken Herzens abhängt, wird die Grösse der Abfuhr beherrscht durch die Stärke der Ventrikelarbeit, die ihrerseits ja wieder durch eine Menge von Faktoren beeinflusst werden kann. Störungen im kleinen Kreislauf mögen hier zunächst bei Besprechung normaler Verhältnisse ausser Acht gelassen werden. Binden wir also eine Anzahl von Extremitäten ab, so wird der Zustrom zu dem rechten Herzen sich von Minute zu Minute verringern, vorausgesetzt, dass nicht in anderen Gefässgebieten eine starke Gefässcontraction einsetzt, die eine Verengerung des Gefässquerschnittes entsprechend dem Blutverlust zu Stande bringt oder dass eine starke Beschleunigung der Blutströmung eintritt. Dies ist aber, wie wir sehen werden, sehr selten der Fall. Unter diesen Umständen muss also der Venendruck sinken, wie wir dies in einer Anzahl von Fällen auch gezeigt haben. Theoretisch betrachtet, würde natürlich dieses Sinken aufgehalten werden, wenn gleichzeitig durch diese Procedur das linke Herz derart geschädigt würde, dass eine Rückstauung bis in den rechten Vorhof die Folge wäre. Unter normalen Verhältnissen haben wir dies aber niemals beobachtet. Welche Deutung haben wir aber für die Fälle,

in denen noch während der Abschnürung oder kurz hinterher ein eklatanter Druckabfall einsetzt? Es ist kaum anzunehmen, dass während oder kurz nach dem Anlegen der Binden schon eine derartige Blutmenge verhalten wird, oder dass, wie später zu erörtern, sofort eine reflectorisch starke, in anderen Gefässbezirken localisirte Gefässerweiterung einsetzt, sodass ganz acut der Blutzustrom herabgesetzt wird. Dies wären collapsartige Zustände, für die uns sämmtliche andere Symptome, vor Allem auch in der arteriellen Blutdruckbestimmung bei unseren Beobachtungen fehlten. Die Erklärung hierfür ist unseres Erachtens nicht in der Veränderung der Blutzufuhr, sondern der Blutabfuhr zu suchen, und wir müssen daran denken, dass in diesen Fällen die Arbeit der Ventrikel und zwar wohl besonders des linken Ventrikels eine acut gesteigerte ist. Es ist durchaus nicht von der Hand zu weisen, dass die Anlegung der Binden durch die Erhöhung des peripheren Widerstandes reflectorisch eine verstärkte Ventrikelmehrarbeit veranlassen, und es ist hier daran zu erinnern, wie Katzenstein seiner Zeit versucht hat auf diese Weise eine Herzfunctionsprüfung zu schaffen. Die der verstärkten Systole folgende vergrösserte Diastole wäre dann für die Entleerung des kleinen Kreislaufs resp. des rechten Herzens ein sehr wichtiges Moment, das in so acuter Weise einen Druckabfall des Venendruckes hervorrufen könnte. Aenderungen der Pulszahl haben wir bei diesen Beobachtungen nicht feststellen können. Um einfache Psychoreflexe, wie sie vielleicht durch die den Patienten unbekannte Procedur oder durch zu starke Abschnürung veranlasst sein könnten, dürften für unsere Fälle abzuweisen sein, in denen wir denselben Effect zwei-, sogar dreimal wiederholen konnte. Nicht unerwähnt sei, dass man die acute Druckänderung im rechten Vorhof nicht so sehr durch die Folgezustände einer primär verstärkten Systole, als vielmehr einer primär verstärkten Diastole erklären könnte. Wie wir weiter hinten sehen werden, spielen in Folge der Abschnürung ganz sicher depressorisch nervöse Reflexe am Gefässsystem eine Rolle, und es ist immerhin auffallend, dass bei dieser Depression die Pulszahl zuweilen garnicht, im Allgemeinen aber nur wenig steigt, sodass man sehr wohl an einen Vagusreiz denken könnte, ebenso wie man ihn im Anfang einer Depressorreizung am Thier beobachten kann. Bestände nun ein Vagusreiz, so wäre dies doch für eine primär verstärkte Diastole bedeutungslos. Wir konnten in einer früheren Arbeit (19) nachweisen, dass die Lehre von Luziani über die diastoleverstärkende Function des Vagus nicht zu recht besteht, und neuerdings ist in einer ausführlichen Arbeit Markwalder (10) unseren Ausführungen auf Grund eigener Experimente vollkommen beigetreten. Wie wir damals auf keinerlei Weise eine Saugung durch das Herz nachzuweisen vermochten, die Herzfüllung also rein vom hydrostatischen Gesichtspunkte zu betrachten uns genöthigt sahen, was ebenfalls durch die erwähnte Arbeit von M. gestützt wird, so können wir uns auch hier nicht dazu verstehen, dass diese acute Entleerung des venösen Bassins die Folge einer primär verstärkten Diastole sein sollte.

Wir müssen also als Resultat unserer Venendruckuntersuchungen sagen, dass die Abschnürung auf zweierlei Weise auf die



Verhältnisse im rechten Vorhof einwirkt, und zwar einmal selbstverständlich durch die verminderte Zufuhr, dann aber auch reflectorisch durch den Anreiz des linken Ventrikels resp. beider Ventrikel zu einer erhöhten Thätigkeit. Während das letztere Moment sich meist acut bei Beginn der Abschnürung zeigt, um sich bald zu verwischen, ist erstere Ursache erst nach einiger Zeit wahrnehmbar und steigert sich im Laufe der Beobachtung. Bringen wir unsere hierbei gewonnenen Resultate in Beziehung zu den gleichzeitig vorgenommenen Bestimmungen der G.-F., so findet sich allerdings ein Parallelismus insofern, als während der Abschnürung und der Venendrucksenkung die G.-F. sich in der typischen Weise erhöht. Irgendwelche engere Beziehungen jedoch lassen sich nicht feststellen, sodass man etwa sagen könnte, dass sich die G.-F. umsomehr steigere, je stärker der Venendruckabfall ist. Hierbei spielen noch andere Momente eine grosse Rolle, die sich im Venendruck nicht zu zeigen brauchen.

B. Untersuchungen am Herzen.

Wie schon vorne betont, ist die Bestimmung der Stärke der Herztöne, wenn man sie nur mit dem Ohr vornimmt, zu sehr von subjectiven Momenten abhängig, als dass man sie exact verwerthen könnte. Ebensowenig wie Plaskuda ist es uns gelungen, nach erfolgter Abschnürung mehrerer Extremitäten bei normalen Herzen Veränderungen der Tonstärke, vor allem des 2. Pulmonaltones mit Sicherheit zu verzeichnen.

Dagegen müssen wir bei der Besprechung der während und nach dieser Procedur verzeichneten Aenderungen der Pulsfrequenz verweilen. Es ist selbstverständlich, dass nur Resultate von Untersuchungen verwerthet werden können, bei denen irgendwelche Erregungen, sei es durch die ganze Versuchsanordnung, sei es durch Schmerzen infolge der straffsitzenden Binden ausgeschlossen waren. Dass zuweilen bei längerem Liegenlassen der Binden gegen das Ende der Beobachtung hin sich die Schmerzmomente nicht ganz ausschalten lassen, ist nicht zu umgehen. Von den vorliegenden Resultaten ist auffallenderweise in einem Drittel der Fälle zu constatiren, dass sich in der Pulsfrequenz nicht die geringste Aenderung zeigt. Dies würde bei Abschnürung nur einer Extremität nicht so viel bedeuten, wenn wir der Annahme wären, dass zunächst nur das Moment der verminderten Blutfüllung des Kreislaufs von Einfluss wäre. Dass aber bei Verhaltung grösserer Blutmengen in 3 Extremitäten, wobei eine gute arterielle Blutdrucksenkung eintrat, bei sonst ganz normalem Kreislauf sich keine Aenderung der Pulsfrequenz zeigte, ist immerhin auffallend. In dem restirenden $^2/_3$ unserer Beobachtungen konnten wir denselben Befund erheben, wie ihn Plaskuda mittheilte, d. h. wir fanden eine Beschleunigung der Herzaction, die allerdings bei Abbindung von 3 Extremitäten niemals, selbst bei Untersuchungen von über eine Stunde, eine Beschleunigung von über 20 Schlägen in der Minute ergab. Abzusehen ist natürlich von den Untersuchungen bei leicht erregbaren Patienten und bei den, von uns allerdings nur einmal beobachteten plötzlich einsetzenden



Collapsen. Von Interesse ist ferner, dass in zahlreichen Fällen sofort nach der Abschnürung für eine oder mehrere Minuten eine deutliche Verlangsamung der Herzschlagfolge eintrat. In ähnlicher Weise bietet sich, meist nur noch ausgeprägter nach dem plötzlichen Lösen sämmtlicher Binden diese vorübergehende Verlangsamung. Während letztere Erscheinung durch die nach Freigabe der abgesperrten Blutmenge vermehrte Herzfüllung zu erklären ist, die unter normalen Verhältnissen immer eine Pulsverlangsamung hervorruft — wie man das z. B. auch bei Einnahme der Horizontallage nach dem in Verticalstellung eingetretenen Vasomotorencollaps beobachten kann — ist in ersterem Falle die Verlangsamung wohl als ein Reflexvorgang von Seiten des Gefässsystems aufzufassen; und zwar ist hier als die auslösende Ursache jedenfalls die durch die Abbindung gesetzte Erhöhung des peripheren Widerstands anzusehen, sei es infolge des Bindendrucks auf die grossen Gefässe selber, sei es durch den schnell einsetzenden erhöhten Gewebswiderstand, wie er durch den Uebertritt von Blutserum in das circumvasale Gewebe geschaffen wird. Wir werden auf diesen nervösen Reflexvorgang gleich nochmal zurückzukommen haben. Die im Verlauf der Abschnürung eintretende Erhöhung der Pulsfrequenz ist als ein physiologischer Regulationsvorgang aufzufassen, wie man ihn stets bei Verminderung der Blutmenge resp. Erniedrigung des Blutdrucks unter normalen Verhältnissen constatiren kann. Immerhin ist aber zu betonen, dass die Erhöhung der Frequenz doch im Vergleich zu dem Sinken des Blutdrucks, wie aus der auf Seite 508 wiedergegebenen Uebersichtstabelle IV hervorgeht, relativ gering ist. Detaillirt orientiren darüber auch die Versuche 15 bis 17 und 21. So kann man sich auch hier, wo man die reactive Beschleunigung, die im Verlauf der Abschnürung sich steigert, constatiren muss, nicht des Eindrucks erwehren, dass von der Peripherie aus ein depressorischer Effect auf das Herz ausgeübt wird. Selten werden wir ihn ganz rein constatiren können, oft nur vorübergehend finden, meistens werden wir ihn bis zu gewissen Graden durch die reactive Beschleunigung paralysirt sehen.

Wir kommen also zu dem Schluss, dass nach unseren Untersuchungen die Veränderung der Pulszahl bei der Abschnürung kein auf alle Fälle verwerthbares Maass für die Stärke der Abschnürung ist, wie Plaskuda nach seinen Untersuchungen glaubte. Vergleichen wir die Curve der Veränderung der Pulsfrequenz mit den Beobachtungen der G.-F. des Blutes, so sehen wir auch hier durchaus keinen Parallelismus. Da durch die Abschnürung und die consecutive Blutverhaltung die Füllung des Herzens sich vermindert, so wird auch das Schlagvolumen entsprechend kleiner werden müssen. Nun ist wohl anzunehmen, dass hierbei genau wie wir es beim Thiere in plethysmographischen Untersuchungen am Herzen bei verminderter Blutzufuhr nachweisen können und wie wir es beim Menschen aus den Untersuchungen von Moritz und Dietlen (5) über das Verhalten des Kreislaufs in verschiedenen Körperlagen wissen, die Herzgrösse abnimmt. Wir haben zur Klärung dieser Frage an 15 kreislaufgesunden Patienten entsprechende orthodiagraphische Untersuchungen im Liegen wie im Stehen in der re-



A. Versuch 19. Protokoll XLIII. Männlich, 32 Jahre. Gesund.
Aufnahme des Orthodiagramms im Liegen (jede Bestimmung ist doppelt ausgeführt); im tiefen Inspirium.

5 Uhr 50 Min. Aufnahme I (die äussere Begrenzung). Puls 68.
5 „ 55 „ Abschnürung der beiden Beine und des rechten Armes.
6 „ 25 „ Aufnahme II (die innere Begrenzung) nach 30 Min. Puls 60.

B. Versuch 20. Protokoll XLVIII. Männlich, 14 Jahre. Gesund.
Aufnahme des Orthodiagramms im Stehen in respiratorischer Mittellage.

5 Uhr 33 Min. Aufnahme I (die äussere Begrenzung).
5 „ 40 „ Abschnürung der beiden Beine und des linken Armes.
5 „ 53 „ Aufnahme II (die innere Begrenzung).

(Vergleiche die Orthodiagramme auf Tafel XIII, Abb. 1.)

spiratorischen Mittelstellung wie im tiefsten Inspirium vorgenommen. Von den hierbei gewonnenen Resultaten sei an dieser Stelle nur erwähnt, dass sich ausserhalb jeglicher Fehlerquellen bei kreislaufgesunden Personen nach Abbindung von mindestens 2 Extremitäten im Verlauf von 15 bis 30 Minuten eine deutliche Verkleinerung der Herzsilhouette fand. Diese Verkleinerung ist nicht in jedem Fall sehr ausgesprochen, doch war sie stets über jeden Zweifel erhaben, und es sei zur Illustration dieser Befunde auf die beiden Reproductionen verwiesen, zu denen die zugehörigen Maasse sich hierunter vermerkt finden. Der Vollständigkeit

Herzmasse der beiden reproducirten Orthodiagramme.

	A.			B.		
	vor	nach	Differenz	vor	nach	Differenz
Mr.	5	4,3	— 0,7	3,6	3,0	— 0,6
Ml.	7,6	6,4	— 1,2	7,7	6,4	— 1,3
Tr.	12,6	10,7	— 1,9	11,3	9,4	— 1,6
L.	13,5	11,5	— 2,0	11,2	9,9	— 1,3

halber sei nur erwähnt, dass dieser Befund einer Herzverkleinerung bei pathologischen Zuständen des Herzens deutlich modificirt erschien, und wir schliessen uns hierbei der Ansicht Dietlen's an, dass es sich in solchen pathologischen Fällen um einen starren nicht mehr adaptationsfähigen Herzmuskel handelt. Auch wir konnten schon öfters constatiren, dass die normaler Weise am Herzen eintretende starke Verkleinerung bei Anstellung des Valsava'schen Versuches beim myocardkranken Herzen ausbleibt.

Wir hatten bei der in der Hälfte unserer Versuche gleichzeitig vorgenommenen Bestimmung der capillaren G.-F. stets den typischen Effect constatiren können, ohne dass sich ein dahingehender Parallelismus gezeigt hätte, dass die G.-F. dort, wo die Verkleinerung des Herzens weniger ausgesprochen war, in geringerem Grade und dort, wo sie eclatant sich zeigte, stärker eintrat.

C. Blutdruckbestimmungen am nichtabgeschnürten Arme.

Untersuchungen des Blutdrucks an den Armarterien sind bei Abschnürung angestellt worden von Bier (1) und von Plaskuda (15). Während ersterer keine besonderen Veränderungen trotz scheinbar

kräftiger Abschnürungen constatiren konnte, verzeichnet Plaskuda bei Abbindung von 3 Extremitäten Senkungen bis zu 14 pCt. des bestehenden Druckes, d. h. also nach seinen Messungen im Durchschnitt eine Druckabnahme von 20 mm Hg. In 38 unserer 50 Untersuchungen haben wir an dem nicht in die Stauung einbezogenen Arm mit Hülfe des v. Recklinghausen'schen Tonometers, bei Anwendung der breiten Manschette die in Herzhöhe angelegt wurde, und bei Beobachtung aller bei dieser Messung nöthigen Cautelen in Rückenlage des Patienten unblutig den maximalen und minimalen Druck im Armgefässbezirk bestimmt, und zwar den Maximaldruck palpatorisch, den Minimaldruck oscillatorisch.

Uebersichtstabelle IV

der arteriellen Blutdruckveränderungen im freien Armgefässbezirk.

No.	Protokoll	Blutdruck in cm H_2O vor der Abbindung	während der Abbindung	nach der Abbindung	Maximale Differenz des systol. Werthes	Dauer der Abbdg. Min.	Zunahme der cap. G.-F. Min.	Abgebunden
1	8	180—115	160—105	175—115	20	60	1	3 Extrem.
2	9	165—115	155—120	165—115	10	60	2	3 „
3	2	170—100	140—95	150—95	30	40	$1^1/_2$	3 „
4	12	240—150	210—155	230—155	30	30	$^1/_2$	3 „
5	17	180—120	155—125	170—120	25	20	1	3 „
6	21	170—120	130—105	150—110	40	15	—	Beide Beine
7	22	290—190	265—160	270—190	25	35	2	„ „
8	33	190—140	180—135	190—140	10	6	1	1 Bein

Versuch 21. Prot. XL. C., männl., 21 Jahre. Gesund.

Zeit Uhr	Min.	Blutdruck in cm H_2O am rechten Oberarm	Puls	Ampl.-Frequenz-product	Cap. G.-F. rechts Min.	Cap. G.-F. links Min.	
4	6	160—110	60	3000	$3^1/_4$	$3^1/_4$	
4	25	160—110	60	3000	—	—	
4	$25^1/_2$	—	—	—	—	—	r. Bein abgebunden.
4	31	160—110	60	3000	2	$2^1/_4$	
4	38	140—100	60	2400	—	—	
4	40	—	—	—	—	—	l. Bein abgebunden.
4	45	138—105	60	1980	$1^3/_4$	$1^3/_4$	
4	51	132—105	60	1620	—	—	
4	52	—	—	—	—	—	l. Arm abgebunden.
4	54	130—100	60	1800	—	—	
5	1	138—110	65	1820	$1^3/_4$	$1^3/_4$	Schmerzen im l. Arm.
5	2	—	—	—	—	—	l. Arm gelöst.
5	7	140—105	60	2100	$3^1/_4$	—	
5	8	—	—	—	—	—	r. Bein gelöst.
5	14	142—100	60	2520	—	2	
5	15	—	—	—	—	—	l. Bein gelöst.
5	18	150—105	60	2700	$3^1/_4$	—	

Gradueller Blutdruckabfall, nur einmal durch Schmerzen gestört, mit starkem Abfall des Ampl.-Frequenzproductes.

Unsere zum Theil aus der Uebersichtstabelle, zum Theil schon aus den vorstehenden Protokollen ersichtlichen Resultate lassen sich dahin zusammenfassen, dass stets eine Drucksenkung infolge ausgedehnter Abbindung zu constatiren war, bis auf 3 Ausnahmen, wo in dem einen

Fall bei einer nephritischen Hochdruckstauung, die anderen Male bei starker allgemeiner Erregbarkeit der Effect vollkommen verwischt wurde. Die Stärke des Druckabfalls war wie aus der entsprechenden Columne der Uebersichtstabelle hervorgeht, eine äusserst wechselnde. Er schwankte zwischen 10 cm und 40 cm H_2O, auf den systolischen Druck bezogen. Meist war bereits 5—6 Min. nach Anlegung der Binden die erste einwandsfreie Senkung zu constatiren, die dann in dem grössten Theil der Fälle, je länger die Binden lagen, um so mehr sich ausprägte, hier und da allerdings gegen Ende wieder einen leichten Anstieg zeigte. Die Veränderungen am diastolischen Druck waren dabei bedeutend weniger ausgesprochen, wie am systolischen, zeigten sogar in Fällen stärkerer Senkung des systolischen Druckes ein entgegengesetztes Verhalten; d. h. man findet dann einen Anstieg von 5—10 cm H_2O, wie ich das seiner Zeit in meinen „Coordinationsstörungen des Kreislaufs" (20) beschrieben habe und neuerdings auch von Dietlen (5) bestätigt wird. Nach Lösung der Binden setzte ziemlich schnell meist eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks ein, wobei der diastolische Druck entweder gar keine oder nur eine mässige Steigerung erfuhr. Meistens bleibt die nach der Abbindung erreichte Druckhöhe hinter der ursprünglich vor dem Versuch constatirten zurück. Es gelingt unter Umständen eine vorübergehende höchstens eine Minute dauernde stärkere arterielle Blutdruckerhöhung nach Lösen der Binden zu constatiren.

Bei dem Versuch der Deutung dieser Befunde, die sich im allgemeinen mit den seiner Zeit von Plaskuda (15) erhobenen decken, ist es von Interesse zu sehen, dass die Ausschaltung annähernd gleicher Blutmengen bei verschiedenen Personen selbst unter normalen Verhältnissen ganz verschieden starke Effecte für die Senkung des arteriellen Blutdrucks hervorbringt. Man kann unter Umständen durch Abschnürung eines Beines den gleichen Druckabfall erzielen, wie sonst bei Abbinden von 3 Extremitäten, sodass ich mich vollkommen den Muthmaassungen von Plaskuda anschliesse, dass hier nicht allein die Verminderung der circulirenden Blutmenge für die arterielle Drucksenkung in Betracht kommt. Ich bin auch der Ansicht, dass, wie es oben schon für die Beeinflussung des Herzens angedeutet wurde, es auch hier nervöse Reflexe sind, die depressorisch auf den „Rumpfkreislauf" einwirken. Dazu drängen diese Beobachtungen die den von der Grösse des abgeschnürten Territoriums nur in grossen Zügen abhängigen Effect für die allgemeine Drucksenkung zeigen. Wie wir vom Herz zum Gefässsystem, vorwiegend zum Splanchnicusgebiet, eine nervöse depressorische Verbindung haben, so kennen wir sie auch zwischen den einzelnen Gefässgebieten, und zwar nach den Untersuchungen von Delezenne, wie sie von Gottlieb und Magnus (9) bei ihren Digitalisversuchen bestätigt wurden, zwischen dem Splanchnicusgebiet und den Extremitätenprovinzen. Nach alledem ist die Annahme eines depressorischen Reflexes von den abgeschnürten Extremitäten auf die freien Gefässprovinzen durchaus als wahrscheinlich zu betrachten, wenn zunächst auch noch der exacte Nachweis dieser Reflexbahnen fehlt. Die Controle dieser palpatorisch und oscillatorisch gewonnenen Werthe mit Hilfe der durch die Uskoff-



sche Apparatur ermöglichten graphischen Wiedergabe zeigte uns principiell die gleichen Effecte, so dass hier von einer näheren Besprechung oder einer Wiedergabe der Curven abgesehen werden kann.

Die im vorstehenden wiedergegebenen Versuche haben die uns zum grössten Theil bekannten Thatsachen bestätigt, wie es durch die Extremitäten-Abschnürung zu einer Entlastung des ganzen Kreislaufs, an erster Stelle natürlich seines venösen Theiles kommt. Dabei ergab sich wohl zwingend, dass das Moment der verminderten Blutmenge für die gefundenen Thatsachen der allgemeinen Drucksenkung nicht allein verantwortlich zu machen sei, sondern dass hier sehr wichtige nervöse Regulationen eine Rolle spielen, die darauf hinstreben durch eine weitere Vergrösserung des Gefässquerschnittes vielleicht weniger absolut, wie relativ zu der verminderten Blutmenge das Herz zu entlasten. Es liegt also ein combinirter Effect vor und während wir die eine Componente, die Stärke der Blutverhaltung, bis zu einem gewissen Grade reguliren können, haben wir die Stärke der depressorischen nervösen Reaction nicht in der Hand. Die nervöse Anspruchsfähigkeit der einzelnen Patienten kennen wir nicht; sie kann ebensogut unseren Bestrebungen günstig sein, wie sie mehr oder weniger vereiteln. Auf letzteres hat schon Plaskuda hingewiesen, der damit den ganzen Effect der Abschnürung in Frage gestellt sah, da er auch die hämostyptische Wirkung dem für die Herzentlastung maassgebenden rein mechanischen Momente subsummirte. Wir müssen nach unseren vergleichenden Untersuchungen sagen, dass wir einen Parallelismus zwischen Stärke der Drucksenkung im venösen wie arteriellen Theil des Kreislaufs und der Erhöhung der G.-F. nur soweit constatiren konnten, als bei ausgeprägter verstärkter G.-F. auch eine deutliche Druckdepression zu verzeichnen war. Aber auch in den wenigen Fällen, wo wir im arteriellen Gefässgebiet eine einwandsfreie Erniedrigung des Druckes vermissten oder nur sehr wenig ausgesprochen fanden, zeigte sich eine, allerdings nicht sehr hochgradige Verstärkung der G.-F. Nun muss man ja immerhin, wie schon erwähnt, die Resultate der Druckbestimmung im Armgefässbezirk mit Vorsicht verwenden, da sie durchaus nicht stets die Veränderungen im ganzen Kreislauf repräsentiren. Es können sich bekanntlich zwischen den einzelnen Gefässbezirken vollkommen antagonistische Zustände zeigen, was in diesem Falle, also bei Abschnürung von 3 Extremitäten, vorwiegend für das Splanchnikusgebiet in Betracht kommt.

Ich meine damit, dass es nicht ausgeschlossen ist, dass bei einem relativ unveränderten Druckzustand im Arm dauernd oder temporär in anderen Gefässprovinzen die sonst auch im Arm gefundenen Vasodilatationen bestehen; es würde also in solchen Fällen eines übererregbaren Vasomotorenapparates, bei solch „uncoordinirtem Kreislauf" die durch die Abschnürung hervorgerufene allgemeine depressorische Wirkung auf den Arm ausbleiben oder durch secundäre nervöse Effecte verwischt werden. Um diese Frage zu entscheiden sind plethysmographische Untersuchungen an den verschiedenen Gefässgebieten nothwendig. Von den einschlägigen im Gange befindlichen Untersuchungen sei nur gesagt, dass das Plethysmogramm des Unterarmes während der Abschnürung anderer



Extremitäten zunächst eine deutliche Abnahme, am Ende jedoch eine starke Zunahme zeigt, die nach der Bindenlösung noch weiter ansteigt.

Der auf den ersten Blick nicht ohne Weiteres plausible Zusammenhang der hier geschilderten Folgen am Kreislauf mit der einwandsfrei constatirten Thatsache der gleichzeitig veränderten G.-F. wird ohne Weiteres klar werden, wenn wir uns darüber orientiren, welche Veränderungen am Blute des Rumpfkreislaufs sich bei der Gliederabschnürung zeigen.

V. Blutuntersuchungen am Rumpfkreislauf.

Entzieht man dem Kreislauf durch eine Venaesectio Blut, so erfolgt, wenn diese Blutentnahme von mindestens 300 ccm schnell erfolgt, zunächst eine Bluteindickung, wie durch die Untersuchungen am Thier von Magnus und beim Menschen von mir (24) nachgewiesen wurde. Da der Organismus jeden Blutverlust sofort autoregulatorisch zu decken sucht, so erfolgt zunächst, um das Verhältniss zwischen Gefässquerschnitt und Füllung nach Möglichkeit aufrecht zu erhalten eine Gefässcontraction, die sich nach den Untersuchungen von Kronecker (8) besonders an der Läsionsstelle des betreffenden Gefässes selber zeigen soll. Des Weiteren setzt aber eine Herbeiziehung der in den verschiedenen Wasserdepots, den Muskeln, den grossen Drüsen, der Haut u. s. w. befindlichen Flüssigkeitsreserven ein. Es findet eine „Autotransfusion" statt und wir haben eine deutliche Verdünnung des Blutes, d. h. eine histogene Hydrämie. So einfach wie beim Aderlass liegen die Verhältnisse beim Abbinden der Glieder nicht, wie man schon a priori sagen kann. Zunächst dürfte durch die Verhaltung von Blut in den Extremitäten auf den übrigen Kreislauf der principiell gleiche Effect ausgeübt werden wie beim Aderlass. Er wird jedoch noch durch die besprochenen depressorischen Reflexe, die eine compensatorische Vasoconstriction vereiteln oder abschwächen, verstärkt werden. Zu diesen beiden Momenten, die eine Hineinschwemmung von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahnen des Rumpfkreislaufs veranlassen, kommt ein weiteres Moment hinzu, das uns die Bezeichnung dieser Abbindung als „Ersatz des Aderlasses" als nicht ganz richtig erscheinen lässt. Es fliesst doch dauernd aus den abgeschnürten Extremitäten stark eingedicktes Blut, wie wir vorne zahlenmässig gezeigt haben, dem übrigen Kreislauf zu. Dieser Zufluss eines wenigstens anfangs bis um 10 pCt. an Feuchtigkeit ärmeren Blutes wird natürlich auf das Blut des Rumpfkreislaufes selber, wie auch auf das umgebende Gewebe nicht ohne Einfluss bleiben, sodass wir nunmehr als Folge der Abschnürung drei Momente auseinander halten müssen, die eine histogene Hydrämie zu erzeugen suchen: Die Blutverhaltung, die depressorische Gefässerweiterung und die Zufuhr eingedickten Blutes. Es hängt natürlich einerseits von der Stärke der Mitbetheiligung dieser einzelnen Componenten, wie von dem augenblicklichen Zustand der Gewebe resp. den physikalisch-chemischen Correlationen ab, ob und wie stark dieser Reiz beantwortet wird. Es ist von vornherein nicht abzusehen, welch hydrämischer Endeffect sich hierbei zeigen kann. Wir können auch



a priori garnicht beurtheilen, wie weit nicht etwa die bestehende Hydrämie durch diese Zufuhr eingedickten Blutes überhaupt paralysirt werden kann, was uns aus den im Folgenden zu schildernden Untersuchungen sehr wohl möglich erscheint.

Da nach unseren schon mehrfach geäusserten Ansichten die Veränderung des G.-F. des Blutes mit dieser histogenen Hydrämie in engem Zusammenhang steht, so haben wir versucht uns auf die verschiedenste Weise von diesen supponirten hydrämischen Zuständen im Rumpfkreislauf durch Gewinnung exacter Zahlen ein sicheres Bild zu verschaffen. Wir haben zunächst an dem nicht in die Stauung miteinbegriffenen Arme Zählungen der rothen Blutkörperchen, vorgenommen. Doch auch hier mussten wir wie seiner Zeit bei der Untersuchung des Einflusses der Zufuhr hypertonischer Salzlösung in den menschlichen Kreislauf auf diese Untersuchungsmethode verzichten. Es schwankten die Fehlerquellen der Zählung in Grenzen, die für exacten Untersuchungen in unseren Fällen sich als zu ausgedehnt erwiesen haben. Doch war es immerhin auffallend, dass wir garnicht so selten anstatt der erwarteten Verminderung eher eine Vermehrung fanden, wobei wir, wie vorweggenommen sei, auf andere Weise in den gleichen Fällen deutliche Hydrämie im Venenblut constatiren konnten. In diesen Fällen war es nicht möglich von einer Verwischung der Hydrämie durch die Zufuhr des eingedickten Blutes zu sprechen; wohl möglich wäre es aber, dass bei der Entnahme des Blutes durch Stich in die Fingerkuppe bei den veränderten Gewebsflüssigkeitsverhältnissen die beim Blutaustritt stattfindende Mischung eine gegenüber den Voruntersuchungen veränderte war. Dieses Moment ist bei allen hier vorliegenden Untersuchungen am Capillarblut wegen der veränderten Verhältnisse der Gewebsflüssigkeit von nicht zu vernachlässigender Bedeutung. Ebenso können wir den Leukocytenzählungen keinen Werth beimessen, da wir bald eine Vermehrung, wie wir sie eigentlich erwartet hatten, bald eine Verminderung, bald wieder gar keine Aenderung vorfanden. Es liegt dies eben auch daran, dass die Verhältnisse der histogenen Hydrämie, wie wir eben ausgeführt haben, hier nicht so einfach liegen, wie z. B. in der durch Injection hypertonischer Salzlösungen geschaffenen, bei der wir fast stets eine Vermehrung der Leukocyten und eine Verschiebung des Blutbildes nach der Lymphocyten-Seite hin constatiren konnten. Der Versuch auch hier bei der Abschnürung entsprechend eindeutige Resultate in der Leukocytenformel zu finden, misslang, sodass wir auf die Wiedergabe der diesbezüglichen Protokolle verzichten können.

Ergaben sich also hier nicht die eindeutigen Resultate, aus denen wir eine Blutverdünnung hätten diagnosticiren können, da einestheils die Methode selber zu grosse Fehlerquellen besass, andererseits die besprochenen endogenen Fehler das Bild verwischen konnten, so zeigte uns die Bestimmung der Färbekraft des Blutes für einen grossen Theil der Fälle einwandsfreie Resultate. Magnus hat darauf hingewiesen, dass uns die Hämoglobinbestimmung am besten über Verhältnisse der verschobenen Blutconcentration u. s. w. orientiren könne, da während eines Vorgehens das zum Austausch einzelner Componenten des Blutes mit



dem umgebenden Gewebe führt, das Hämoglobin die Gefässbahn so gut wie garnicht verlässt. Die Untersuchungen wurden vorgenommen mit der Grützner'schen Apparatur, zum Theil auch mit dem Kolbenkeilhämoglobinometer von Plesch und in aller letzter Zeit noch zur Controle mit dem von Autenrieth angegebenen Instrumentarium. Es zeigte sich im Durchschnitt bei Bestimmung am Capillarblut des freien Armes nach 3 Extremitätenabschnürungen eine Verminderung der Blutfärbekraft um 10 pCt. Für einen geübten Untersucher dürften diese Zahlen ausserhalb der hierbei natürlich immer möglichen Fehlerquellen liegen. Wir haben uns durch Controle von anderer Seite die Richtigkeit unserer Beobachtungen bestätigen lassen.

Dass diese Beobachtungen an dem Hämoglobingehalt nicht auf den hier naheliegenden Versuchsfehlern beruhten, zeigen die bei der Bestimmung des Feuchtigkeitsgehaltes gewonnenen Resultate. Er wurde in der bekannten Weise so bestimmt, dass aus der Vene entnommenes Blut in Wägegläschen aufgefangen wurde, die dann bei einer Temperatur von 60—70° mehrere Tage im Trockenschrank verblieben. Aus dem bis zur Constanz über Schwefelsäure bestimmten Gewichtswerthe wurde durch einfache Rechnung der Feuchtigkeitsgehalt bestimmt.

Versuch 22. Prot. XXXVI.

Zeit	Capillare G.-F. rechts	Feuchtigkeitsgehalt rechts	
12 Uhr 9 Min.	4½ Min.	—	
12 „ 20 „	—	71,6 pCt.	
12 „ 26 „	—	—	Abschnürung der beiden Beine und des linken Armes.
12 „ 46 „	3 Min.	75,7 pCt.	
12 „ 55 „	—	—	Binden gelöst.
1 „ 9 „	4½ Min.	—	

Im Venenblut des freien rechten Armes zeigt sich eine Zunahme des Feuchtigkeitsgehaltes und im Capillarblut des gleichen Gefässbezirkes eine Steigerung der G.-F.

Versuch 23. Prot. XXXIVa.

Zeit		Cap. G.-F.		Ven. G.-F.		Feuchtigkeitsgehalt		
Uhr	Min.	r. Min.	l. Min.	r. Min.	l. Min.	r. pCt.	l. pCt.	
12	6	4¼	—	—	—	—	—	
12	12	—	4¼	—	—	—	—	*r. Wade: 32½ cm, r. Arm: 25,3 cm. l. Wade: 32½ cm.*
12	30	4¼	—	—	6	—	73,7	
12	40	—	—	—	—	—	—	Abschnürung beider Beine u. des rechten Armes.
12	50	—	3½	—	4	—	75,8	*r. Wade: 33½ (+ 1) cm, r. Arm: 27 (+ 1,7) cm.*
1	—	—	—	—	—	65,9	—	
1	8	3½	—	5	—	—	—	*l. Wade: 33 (+ ½) cm.*

Die Zunahme des Feuchtigkeitsgehaltes im Venenblut des freien Armes contrastirt sehr instructiv mit der Erhöhung der G.-F. im gleichen Venenblut. Das Venenblut des gestauten Armes gerinnt schlechter, die Feuchtigkeit ist hier vermindert. Die capillare G.-F. zeigt den typischen Verlauf.



Nicht stets sind die Werthe für den Feuchtigkeitsgehalt so deutlich während der Abschnürung um mehrere Procent erhöht. Wir fanden auch Werthe, die keine Aenderung zeigten, 2 mal sogar solche, die eine Zunahme von 1—2 pCt. ergaben, obwohl gerade die letzteren nicht am Beginn, sondern am Ende der Abschnürungsperiode gewonnen wurden. Wenn man geringere Schwankungen auch immerhin deswegen nicht als ausschlaggebend bewerthen darf, da vielleicht in der Art der Blutentnahme aus der Vene Fehlerquellen versteckt liegen können, so wird man doch immerhin aus diesen negativen Resultaten entnehmen müssen, dass zum mindesten keine besonders ausgeprägte Hydrämie vorgelegen hat, oder — und das ist Wahrscheinlichste — dass sie secundär verdeckt worden ist.

Betrachten wir also die Resultate der am Blute des Rumpfkreislaufs vorgenommenen Untersuchungen, so sind sie trotz der verschiedensten scheinbar widersprechenden Angaben so zusammenzufassen, dass in Folge der Gliederabschnürung im Rumpfkreislauf eine Hydrämie eintritt bei gleichzeitig erhöhter G.-F., sowohl capillärer wie venöser. Wir erkennen die Hydrämie an dem verminderten Hämoglobingehalt, dem vermehrten Feuchtigkeitsgehalt und dem gesunkenen specifischen Gewicht. Wir zweifeln nicht, dass dort, wo im Rumpfkreislauf diese auf einen Blutverlust normaliter selbstverständlich einsetzende Hydrämie sich mit diesen angewandten Methoden nicht eklatant nachweisen liess, sie durch verschiedene secundäre, oben schon des Oefteren erwähnte Momente verdeckt sein konnte. Jedenfalls reiht sich dieser Befund einer verstärkten G.-F. bei gleichzeitiger histogener Hydrämie meiner früheren einschlägigen Beobachtung beim Aderlass und der Salzhydrämie an.

Untersuchungen über die Thrombokinase.

Im Streit der verschiedenen Ansichten über den Chemismus des Gerinnungsactes kann man wenigstens als gesichert und von den Meisten als anerkannt annehmen, dass ein Theil der Componenten dieses complexen Vorganges sich vorwiegend im Blute befindet, ein anderer Theil im Gewebe. Letzterer wird hauptsächlich repräsentirt durch die zymoplastische Substanz, oder nach der Nomenclatur von Morawitz, durch die Thrombokinase. Darin sind sich die meisten Forscher einig, dass diese Thrombokinase von der grössten Bedeutung für den Gerinnungsvorgang ist. Die klinischen Kenntnisse und Untersuchungen über das Vorhandensein dieses Fermentes sind noch spärlich und wir wissen nur als bedeutsame Thatsache, dass die seiner Zeit von Sahli bei der Hämophilie gemuthmaasste Schwäche oder Verminderung dieses Fermentes wirklich bei dieser Constitutionsanomalie besteht, wie Morawitz und Lossen nachgewiesen haben und wie kürzlich Sahli auch selber bestätigte. Soviel ich sehe, sind bisher Untersuchungen über die Beeinflussung des Gerinnungsvorganges von Seiten der Thrombokinase aus, in dem Sinne, wie ich sie vorgenommen habe, nicht gemacht worden. Da sich aus verschiedenen anderen Orts zu erörternden Gründen eine exogene Thrombokinasentherapie als nicht für die Praxis stets



durchführbar erwiesen hat, so habe ich den Weg der endogenen Heranziehung der Thrombokinase aus dem Organismus des blutenden Patienten selber beschritten, und es ist für unsere ganze Ansicht über den Gerinnungsprocess diese Thatsache der histogen erreichbaren Erhöhung der G.-F. nicht bedeutungslos.

Zum Nachweis dieser gerinnungsbefördernden Substanz im Blute wurde nun so vorgegangen, wie dies auch in früheren Arbeiten geschildert wurde. Ein bis zwei ccm mit der Spritze aus der Armvene entnommenen Blutes wurden sofort einer bestimmten Menge frisch bereiteter Hirudinlösung zugesetzt und diese, in einem Uhrgläschen oder einem Reagenzglas gehaltene Mischung, in der feuchten Kammer bei 20 oder 25° C. beobachtet. Entnimmt man so vor, während und event. auch nach der Abschnürung das Blut aus den gestauten und nicht gestauten Theilen des Kreislaufs, so kann man bei Verwendung gleicher Mengen Blutes, gleichen Mengen Hirudins und bei denselben äusseren Verhältnissen aus der Geschwindigkeit der einsetzenden Gerinnung einen Rückschluss auf die Stärke der Substanz machen, die die Gerinnungshemmung des Hirudins, das sich mit dem Thrombin gewissermaassen neutralisirt, zu paralysiren sucht, und das ist nach unseren heutigen Kenntnissen wohl vornehmlich die Thrombokinase.

Versuch 25. Prot. XXXIVb.

Zeit		Cap. G.-F.		Venöse G.-F.		Gerinnung des Hirudin-Blut-Gemisches		
Uhr	Min.	r. Min.	l. Min.	r. Min.	l. Min.	r. Min.	l. Min.	
12	30	4¼	(4¼)	—	6	—	45	
12	40	—	—	—	—	—	—	Abschnürung beider Beine und des rechten Armes.
12	50	—	3½	—	4	—	36	
1	8	3½		5	—	42	—	

Die Hirudinblutmischung bestand aus 0,5 ccm einer frisch bereiteten 0,4 prom Hirudinlösung mit 2 ccm Blut, die in Uhrschälchen in feuchter Kammer bei 25° C. gehalten wurden. — Es zeigt sich im Venenblut des freien Armes eine einwandsfrei starke Zunahme der gerinnungsbefördernden Substanz, die sich im gestauten Venenblut kaum nachweisen lässt.

Versuch 26. Prot. IX.

Zeit		Cap. G.-F.		Venöse G.-F.	Hirudin-Blut-Gerinnung	
Uhr	Min.	r. Min.	l. Min.	rechts Min.	rechts Min.	
4	—	4	—	—	—	
4	45	—	4	4¾	42	
4	55	—	—	—	—	Abschnürung beider Beine und und des linken Armes.
5	28	2	—	—	—	
5	40	—	3¼	2¾	25	

Der Versuch zeigt, wie die Abschnürung im freien Arm die venöse wie capillare G.-F. hochtreibt und auch im Hirudinblutgemisch (Zusammensetzung wie oben) eine starke Erhöhung der Gerinnung veranlasst.

Die angeführten Versuche zeigen deutlich, wie in dem nicht gestauten Theil bei gleichzeitig erhöhter G.-F. eine sichtliche Verstärkung dieses gerinnungsbefördernden Momentes sich vorfindet. Um dem Einwand zu begegnen, dass in dem Gesammtblut event. auch ausser der Thrombokinase andere gerinnungsbeschleunigende Momente sein könnten, wurde noch eine andere Versuchsanordnung gewählt, wie sie auch kürzlich von Sahli bei seinen Hämophilieversuchen angewandt wurde. Das durch Venenpunction entnommene Blut wurde defibrinirt und dann $^1/_2$ Stunde bei einer Temperatur von 58—60° im Wasserbad gehalten. Hierbei sollen bis auf die Thrombokinase und höchstens noch etwas Thrombin alle anderen in Betracht kommenden Substanzen zerstört werden. Es wurde dann dieses Blut versetzt mit dem frisch entnommenen Venenblut eines anderen Patienten, das aber durch Zusatz von Hirudin in seiner Gerinnung stark verlangsamt worden war. Dass auch hier die Resultate, wie aus Versuch 24 hervorgeht, sich mit den oben wiedergegebenen decken, spricht dafür, dass sich in dem Rumpfkreislauf während der Abschnürung diese gerinnungsbefördernde Substanz in vermehrter Menge vorfinden muss.

Versuch 24. Prot. XLI.

Zeit		Cap. G.-F.		Feuchtigkeitsgehalt links	
		r.	l.		
Uhr	Min.	Min.	Min.	pCt.	
5	19	—	$4^3/_4$	—	
5	25	$4^3/_4$	—	—	
5	44	—	—	75	Thrombokinasenbestimmung I links.
5	48	—	—	—	Abschnürung beider Beine und des linken Armes.
6	—	2	2	—	Thrombokinasenbestimmung II links.
6	25	—	—	59,6	Thrombokinasenbestimmung III rechts.

Das defibrinirte Blut wurde $^1/_2$ Stunde auf 58—60° C. im Wasserbad erwärmt. 1 ccm dieses etwas gelatinösen Blutes wurde mit je 1 ccm frischen Hirudinblutes in Uhrschälchen in feuchter Kammer bei Zimmertemperatur gehalten.

I war nach 5 Stunden geronnen.
II war nach $4^1/_4$—$4^1/_2$ Stunden geronnen.
III war nach 3 Stunden geronnen.

Danach zeigt sich im Venenblut des freien Armes der stärkste gerinnungsfördernde Effect, hingegen im gestauten Venenblut nur wenig.

Die Untersuchungen, die wir in gleicher Weise 6mal an dem Venenblut des gestauten Armes vornahmen, ergaben nach dieser Richtung etwas wechselnde Resultate; auf keinen Fall konnten wir jedoch hier eine Zunahme des Thrombokinasengehaltes in dem Maasse constatiren, wie er sich in dem freien Gebiete zeigte. Hatten wir hier eine Zunahme der venösen G.-F., so zeigte sie sich auch im Hirudinblutversuch, wie aus Versuch 25 zu ersehen ist.

Es ist hier die Stelle, um noch einmal kurz auf die Differenzen in der G.-F. des Capillarblutes und des Venenblutes am abgebundenen Arm zurückzukommen. Es wird natürlich diesen abgebundenen Gefässprovinzen, da die arterielle Zufuhr nicht gehemmt ist, gerade



sowohl ein besser gerinnendes Blut zufliessen, als den nicht gestauten anderen Gefässbezirken. Wir müssen nun annehmen, dass durch die Stauung beim Uebertritt von Serum in das Gewebe das Blut auch diese Fähigkeit einer verstärkten Gerinnung einfach an das Gewebe abgiebt. Die Differenzen der G.-F. zwischen Venen- und Capillarblut sind zu eclatant, als dass sie nur durch Fehlerquellen der Methodik erklärt werden können, wenn hierbei auch zwei verschiedene Methoden angewandt wurden. Wir glauben, dass der nicht einheitliche Befund der Stärke der G.-F. im Venenblut, die bald etwas mehr, bald etwas weniger gegen die Vorbestimmungen erhöht war, nur dadurch erklärt werden kann, dass eben der Uebertritt von Serum und Thrombokinase in das vor den grossen abführenden Venen gelegene Gewebe in verschiedener Stärke stattfindet, wobei die bereits bestehende Füllung des Gewebes sicher von der grössten Bedeutung ist. Es ist so auch ohne Weiteres klar, warum die Zumengung von Gewebssaft bei der Blutentnahme aus der Fingerkuppe am gestauten Arm eine so eclatante Gerinnungsbeförderung veranlasst. Jedenfalls strömt dem Rumpfkreislauf aus den abgeschnürten Gefässprovinzen keine besonders erheblich vermehrte Menge dieser gerinnungsbeschleunigenden Substanz zu. Sie muss demnach vorwiegend aus den Geweben des Rumpfes stammen, da nach unserer anderen Orts zu belegenden Ansicht die zelligen Elemente des Blutes weniger in Betracht kommen.

Die relativ schnelle Rückkehr der erhöhten G.-F. und des Thrombokinasengehaltes nach dem Lösen der Binden zur Norm können wir hier zunächst ebenso wenig exact beantworten, wie wir es auch bei den ganz ähnlichen Verhältnissen nach „Uebersalzen des Blutes“ nicht vermochten.

Untersuchungen des Fibringehalts.

Schliesslich war es noch von Interesse die Menge des Fibrins, also des Endproductes des Gerinnungsvorganges in einer dem Venenblut entnommenen grösseren Blutmenge von etwa 15—30 g Blut zu bestimmen. Dass es trotz verstärkter G.-F. des Blutes zu einer Abnahme der Fibringerinnselmenge kommen kann, war bereits Zimmermann und Brücke aufgefallen und ich konnte dasselbe auch bestätigen in den Fällen, wo ich durch Uebersalzen des Blutes die G.-F. in die Höhe getrieben hatte. Auch in dem nach Aderlass hydrämischen Blute fand ich diese Abnahme der Fibrinmenge. Es wurde also auch hier nach der Gliederabschnürung in derselben Weise vorgegangen, dass in dem durch Aderlass entnommenen Venenblute nach der Hoppe-Seyler'schen Methode das Fibrin gewonnen und durch Wägung bestimmt wurde.

Versuch 27. Prot. XLIa.

5 Uhr 44 Min. Bei einer capillaren G.-F. von *4¾* Min. rechts:
in 34,9 g Blut = 0,0345 Fibrin,
1 g „ = *0,98* mg „
5 Uhr 48 Min. Abschnürung der Beine und des linken Armes.
6 Uhr 25 Min. Bei einer capillaren G.-F. von *2* Min. rechts:
in 9,3 g Blut = 0,0083 Fibrin,
1 g „ = *0,89* mg „



Versuch 28. Prot. XIV.

4 Uhr 29 Min. Bei einer capillaren G.-F. von $3^1/_2$ Min. beiderseits:
in 25,08 Blut = 0,0281 Fibrin,
1 g „ = *1,12* mg „
Feuchtigkeitsgehalt: *78,5* pCt.

4 Uhr 39 Min. Abschnürung beider Beine und des linken Armes.

4 Uhr 58 Min. Bei einer capillaren G.-F. von 2 Min. im freien wie im gestauten Arm:
in 25,18 Blut = 0,0284 Fibrin,
1 g „ = *1,13* mg „
Feuchtigkeitsgehalt: *78,4* pCt.

Bei erhöhter G.-F. im capillaren Blut ist der Feuchtigkeitsgehalt im Venenblut gleich geblieben und desgleichen auch die Fibrinmengen.

Es geht aus diesen Untersuchungen hervor, wie bei gleichzeitig bestehender verstärkter G.-F., erhöhtem Thrombokinasengehalt und deutlicher Hydrämie der Fibringehalt in dem nicht gestauten Bezirk zum Theil sich wenig verändert, in 3 Versuchen sogar eine geringe Abnahme zeigt. Es reiht sich dieser Befund den schon oben citirten alten Beobachtungen an, die wir auch beim Aderlass und bei der Uebersalzung des Blutes constatiren konnten. Wir glauben, dass die dort von uns gegebene Erklärung dieser auf den ersten Moment etwas paradox erscheinenden Thatsache auch hier anzuwenden ist; dass es nämlich fermentative Processe giebt, die einen beschleunigten Ablauf zeigen können, ohne dabei eine Vermehrung ihres Endproductes dadurch zu veranlassen, und dass gerade der complicirte Mechanismus des fermentativen Gerinnungsvorganges hierher zu zählen sei.

Die Untersuchungen des Fibringehaltes im gestauten Venenblut zeigten so wechselnde Resultate, dass von einer Wiedergabe Abstand genommen wird.

Zusammenfassung.

Das Gesammtresultat der vorstehenden Untersuchungen lässt sich demnach folgendermaassen kurz zusammenfassen:

Die Gliederabbindung führt zu einer starken Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes und zwar konnte dies nachgewiesen werden in dem Capillarblut der gestauten Extremitäten, wie in dem des freien Rumpfkreislaufs. Ebenso fand sich diese Verstärkung der G.-F. im Venenblut des freien Armes, während sie im Venenblut der gestauten Extremität gar nicht oder nur schwach und unregelmässig zu constatiren war. Es wurde angenommen, dass die Folgen dieser Blutverhaltung in der Peripherie denen eines Aderlasses gleichen, dass also in dem Rumpfkreislauf eine secundäre histogene Hydraemie einsetzt, wobei aus dem Gewebe eine gerinnungsbefördernde Substanz in die Blutbahn mithereingezogen wird, die Thrombokinase. Wie schon früher gezeigt wurde, entzieht der Aderlass und vor allem aber die Störung des osmotischen Gleichgewichts des Blutes in Folge von stomachaler oder intravenöser Salzzufuhr dem Gewebe diese Componente des Gerinnungsactes. Die zur Stütze dieser Annahme bei der Gliederabschnürung am capillaren wie venösen Blute der abgeschnürten und freien Extremität vorgenommenen Untersuchungen am Blut, wie die Beobachtungen am Kreis-



lauf (Venendruck, Herz, arterieller Blutdruck) ergaben die zum Theil schon bekannten Thatsachen der starken Entlastung des venösen Systemes mit secundärer Herzverkleinerung und Sinken des arteriellen Blutdrucks. Nach den vorliegenden Beobachtungen scheint jedoch der Grund für diese Blutdrucksenkung nicht allein in der Blutverhaltung zu liegen, sondern durch depressorisch wirkende nervöse Reflexe vertieft zu werden. Im Gange befindliche plethysmographische Untersuchungen sollen diese Annahme stützen. Dass dieser Eingriff, der zu einer derartigen Veränderung des Verhältnisses von Kreislauffüllung zu Gefässquerschnitt führt, auf die Zusammensetzung des Blutes von Einfluss sein muss, ist a priori als sicher anzunehmen gewesen. Die einschlägigen Untersuchungen zeigten jedoch nicht mit der bei anderen histogenen Hydrämien beschriebenen Constanz eine solche Blutverdünnung, was wir dadurch erklären zu können glauben, dass das aus den abgeschnürten Partien dem Rumpf in geringen Mengen zuströmende Blut eine starke Eindickung zeigt, die wir auf verschiedene Weise zahlenmässig wiedergeben konnten. Die am Capillarblut gewonnenen Werthe der Färbekraft, der Formelemente u. s. w. sind deswegen nur von localer Bedeutung, da durch die Abbindung in den Geweben ganz andere Verhältnisse geschaffen worden sind, so z. B. am gestauten Arm bei der Untersuchung des Blutes an der Fingerkuppe das Mischungsverhältniss zwischen Blut und Gewebssaft ein ganz anderes geworden ist, als es vorher war. Trotz der nicht immer eindeutigen Resultate halten wir aber doch an der durch die Abschnürung im Rumpfkreislauf gesetzten Hydrämie histogener Natur fest. Wir wüssten auch nicht wie man sonst die, bis auf wenige Versager (3—4 pCt.), stets einsetzende Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit erklären sollte, da wir unbedingt eine Histogenese der gerinnungsbeschleunigenden Substanz annehmen müssen und die Histogenese aus dem „Blutgewebe“ u. E. nur sehr wenig in Betracht kommt. Die einschlägigen Untersuchungen zum Nachweise dieses activirenden Momentes zeigten einen sehr deutlichen positiven Ausschlag; man darf dies mit einiger Reserve auf eine Zunahme der sog. Thrombokinase beziehen. Dass die Fibrinbestimmungen ein wechselndes Resultat zeitigten, wird nach dem eben Besprochenen über die Unregelmässigkeit der Blutverdünnung nicht wundernehmen, da sich nach unseren früheren Untersuchungen die Fibrinmenge in einem gewissen Parallelismus zur Blutconcentration hält, und es nichts Unerklärliches hat, dass ein schneller und intensiver verlaufender complicirter fermentativer Process, wie ihn der Gerinnungsact darstellt, kein vermehrtes Endproduct liefert. Es ist letzteres eben von den bestehenden Mengenverhältnissen abhängig.

Schlussfolgerungen.

Es erübrigt noch aus den voraufgegangenen Untersuchungen die Schlussfolgerungen für die Praxis zu ziehen. Wir werden demnach bei jeder Blutung, mag sie nun im grossen oder im kleinen Kreislauf liegen (selbstverständlich nicht im Bereich der Extremitäten, die wir abschnüren wollen und vorausgesetzt natürlich, dass es eine Blutung per rhexin ist, was bei Empfehlung hämostyptischer Proceduren sehr leicht



vergessen wird), die Abbindung in der alten traditionellen Weise vornehmen können. Es wird im Allgemeinen genügen, wenn wir 2 Extremitäten z. B. die beiden Beine möglichst hoch oben abbinden. Wie wir gesehen haben, kann unter Umständen sich auch schon der Erfolg deutlich zeigen, wenn wir nur ein Glied abschnüren. Da wir hier jedoch vorwiegend auf die Mitarbeit der nervösen Componente angewiesen sind, die sehr variabel und in ihrer Stärke vorher nicht übersehbar ist, so wird es sich empfehlen mehr als eine Extremität zu nehmen, wenn man seines Erfolges sicher sein will. Es dürfte sich nicht empfehlen nach und nach die Extremitäten abzubinden, sondern diesen Angriff auf die Veränderung im Kreislauf und im Blute möglichst acut und bis zu einem gewissen Grade ausgedehnt einsetzen zu lassen. Je plötzlicher das osmotische Gleichgewicht im Kreislauf gestört wird, um so energischer wird die Regulation von Seiten des Gewebes stattfinden und hiermit die gerinnungsbefördernde Substanz eingeschwemmt werden. Wollen wir überhaupt mit der Gerinnungsbeförderung einen eklatanten Erfolg erzielen, so müssen wir eine plötzliche starke Schwankung dieser Verhältnisse hervorrufen, weswegen ich auch seiner Zeit die intravenöse Zufuhr von Salzen zur Störung der osmotischen Concentration gegenüber der stomachalen Einverleibung empfahl, und weswegen, ich glaube, dass nur in den Fällen, in denen eine Blutung sich hinzieht, die Erhöhung der G.-F., wie man sie auf eine ganz andere Weise, durch parenterale Zufuhr von Eiweisskörpern — wozu ja auch die Gelatine gehört, wie durch Grau in ausgedehnten Versuchen gezeigt wurde — eklatante Erfolge bei Läsionsblutungen zeigen wird. Es ist für den ganzen hier nachgewiesenen hämostyptischen Effect von grosser Bedeutung, dass gleichzeitig — wenigstens im Anfang — eine verminderte Blutmenge die Gefässprovinzen durchströmt und zwar allem Anschein nach in verlangsamtem Tempo (s. Druckabfall, mässige Erhöhung der Pulsfrequenz u. s. w.) Für das Liegenlassen und Lösen der Binden gelten im Allgemeinen die alten Bestimmungen. Im Durchschnitt wird es genügen die Abschnürung $^1/_2$ Stunde auszudehnen. Es entscheidet hier jedesmal der Erfolg bei der einzelnen Blutung, wobei man natürlich sich immer vor Augen halten muss, dass alle diese Proceduren, die eine Erhöhung der G.-F. veranlassen sollen, in der Grösse der zu verlegenden Läsion ihre natürliche Grenze haben, und dass es ausserdem eine Anzahl von Momenten, die wir z. Th. noch nicht vollkommen überblicken, geben kann, die auch die beste Gelegenheit zur Thrombenbildung immer wieder vereiteln. Es wird nur wenig Fälle geben, wo diese Abschnürung deswegen versagt, weil der eben beschriebene Effect der Thrombokinaseneinschwemmung überhaupt ausbleibt. Wir haben bei unseren Untersuchungen nur 2 mal ein derartiges Versagen bisher gefunden und zwar einmal bei einer suburämischen Nephritis mit Hypertension, das andere Mal bei einer hochfiebernden croupösen Pneumonie. Die hier sehr naheliegenden Ueberlegungen und Erklärungen möchten wir uns an dieser Stelle versagen, und nur darauf hinweisen, dass wir auch in den Fällen von stomachaler resp. intravenöser Salzzufuhr 3 pCt. Versager constatiren konnten. Solange wir in den feineren Mechanismus des ganzen Gerinnungsvorganges



noch keinen sicheren Einblick haben, müssen wir auch den Versuch einer Deutung dieser Fälle unterlassen.

Somit können wir also die altbekannte und erprobte Abbindung der Extremitäten, die auf Grund der vorliegenden Untersuchungen in ihrer Einwirkung auf das Blut klargestellt ist, unter die therapeutischen Maassnahmen registriren, die bei richtiger Indication und Ausführung einen sicheren Erfolg versprechen, soweit er überhaupt im Bereich der Erfolgsmöglichkeit liegt.

Literatur.

1) Bier, Hyperämie als Heilmittel. Leipzig 1903.
2) Brücke, Virchow's Archiv. Bd. 12.
3) Bürker, Blutplättchen und Blutgerinnung. Pflüger's Archiv. Bd. 102. S. 36.
4) Derselbe, Ein Apparat zur Ermittelung der Blutgerinnungszeit. Ebendas. Bd. 112. S. 452.
5) Dietlen, Klinische Bedeutung der Veränderungen am Circulationsapparat bei wechselnder Körperstellung (Liegen und Stehen). Habilitationsschrift. Strassburg 1909.
6) Frey, Die Blutdurchströmung der Lunge u. s. w. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. 1909. Bd. VII. S. 8.
7) Grau, Die hämostyptische Wirkung der Gelatine. Deutsche med. Wochenschr. 1910.
8) Kronecker (cf. v. Kireff, Du Bois' Archiv. 1884. S. 156).
9) Gottlieb und Magnus, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol.
10) Markwalder, Zur Physiologie und Pharmakologie der Diastole. Ebendas. Bd. 63. S. 38.
11) Morawitz und seine Mitarbeiter. Ergebnisse der Physiologie. Bd. IV. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Thiere, herausg. von Oppenheimer. Bd. II, 2. S. 40.
12) Moritz und v. Tabora, Ueber exacte Venendruckbestimmung beim Menschen. Verhandl. des Congr. für innere Medicin. 1909. S. 381.
13) Dieselben, Ueber eine Methode beim Menschen den Druck in den oberflächlichen Venen exact zu bestimmen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. 98. S. 475.
14) Penzoldt, Handbuch der Therapie innerer Krankheiten. III. Aufl. 1902. Bd. III. S. 419.
15) Plaskuda, Untersuchungen über das Binden der Glieder u. s. w. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. 80. S. 492.
16) v. Tabora, Die Entlastung des venösen Systems u. s. w. Verhandl. d. Congr. f. innere Medicin. 1909. S. 383.
17) Derselbe, Das Verhalten des Venendrucks bei Kreislaufstörungen. Verhandl. des Deutschen Congr. f. innere Medicin. 1910. S. 655.
18) Derselbe, Ueber den Aderlass bei Kreislaufstörungen und seinen unblutigen Ersatz. Münchener med. Wochenschr. 1910. No. 24. S. 1265.
19) von den Velden, Versuche über die Saugwirkung des Herzens. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. Bd. III. S. 432.
20) Derselbe, Coordinationsstörungen des Kreislaufs. Habilitationsschrift. Marburg 1907.
21) Derselbe, Zur Pharmakologie des Kochsalzes. Münchener med. Wochenschr. 1908. No. 34.
22) Derselbe, Die stomachale und intravenöse Behandlung innerer Blutungen mit Kochsalz. Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 5.



23) Derselbe, Zur Wirkung intravenöser Zufuhr hypertonischer Kochsalzlösungen. Verhandl. des Congr. f. innere Medicin. 1909. S. 155.
24) Derselbe, Blutverlust und Blutgerinnung. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61. S. 37.
25) Derselbe, Blutuntersuchungen nach Verabreichung von Halogensalzen u. s. w. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. 1909. Bd. VII.
26) Derselbe, Ueber die Folgen von Gliederabbindungen. Münchener med. Wochenschrift. 1910. No. 40.
27) Virchow, Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. Erlangen 1854. Bd. I. S. 154.
28) v. Weismayr, Handbuch der Therapie der chronischen Lungenschwindsucht von Schröder und Blumenfeld. Abschnitt: Die Behandlung der Lungenblutungen. Leipzig 1904. S. 328.

XXXI.

Allgemeine Bemerkungen zu meinen die Wirkung von Arzneicombinationen betreffenden Arbeiten.

Von

Emil Bürgi, Bern.

Im Januar 1909 konnte ich zum ersten Male im ärztlichen Bezirksvereine der Stadt Bern über eine Reihe von Arbeiten berichten, die alle die Narkose mit combinirten Arzneien als Gegenstand hatten. Die in diesem Vortrag enthaltenen Hauptthatsachen wurden im September des gleichen Jahres im Correspondenzblatte für Schweizer Aerzte veröffentlicht. Nicht lange darauf hielt ich in dem genannten Verein ein zweites Referat über eine Anzahl weiterer Untersuchungen auf demselben Gebiete und fasste dann die wesentlichsten Ergebnisse und die daraus hervorgegangenen Gesetze und Hypothesen in einen eingehenden Bericht zusammen, der in der deutschen medizinischen Wochenschrift, No. 1 u. 2, 1910 erschienen ist. Seitdem haben auch verschiedene Arbeiten meiner Schüler über die Mischnarkose hauptsächlich in dieser Zeitschrift Veröffentlichung gefunden, einige weitere werden in Kürze folgen, und ich sehe mich nun aus vielen Gründen genöthigt, diesen Publicationen in Form einiger Bemerkungen ein Geleite mitzugeben.

Die von mir theils selbst ausgeführten, theils veranlassten und beaufsichtigten Arbeiten haben Ergebnisse gezeitigt, welche die Aufstellung eines neuen Gesetzes über die Wirkung von Arzneicombinationen nothwendig machten. Ich habe dieses Gesetz schon in meiner ersten Publication vom 1. September 1909 mit aller Bestimmtheit zum Ausdrucke gebracht und in meinem zusammenfassenden Berichte in der deutschen medicinischen Wochenschrift eingehend begründet und kann ihm heute die folgende Fassung geben:

Eine Mehrheit von im Grossen und Ganzen gleichartig wirkenden Arzneien löst im thierischen Organismus nur dann einen ungewöhnlich hohen, über dem Additionsergebniss der Einzeleffecte liegenden Gesammteffect aus, wenn die einzelnen Glieder der Medicamentmischung unter sich verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben; Arzneien mit gleichem Angriffspunkt zeigen bei gleichzeitiger Einfuhr in den Thierleib eine glatte Addition ihrer Einzelwirkungen.



Bemerken möchte ich zu dieser Fassung des von mir gefundenen Gesetzes nur noch, dass unter „gleichzeitiger Einfuhr“ eine Einfuhr gemeint ist, bei der die Wirkungen im Thierkörper gleichzeitig werden. Bei intravenöser Einfuhr ist dies der Fall, wenn die verschiedenen Arzneien miteinander gegeben werden, bei subcutaner dagegen durchaus nicht immer und bei Verabreichung per os recht selten.

In meinen ersten Publicationen stützte ich mich bei dem Versuch, die von mir erhaltenen Thatsachen zu erklären, vollständig auf die Ehrlich'sche Receptorenlehre. Ich that das nicht etwa, weil ich glaube, dass die Ehrlich'schen Anschauungen für die Erklärung aller pharmakologischen Vorgänge genügen, sondern einfach, weil sie vorläufig von den allgemeinen Theorien über Arzneimittelwirkungen die klarsten Auffassungen gestatten. Man kann auf die Ehrlich'sche Receptorenlehre fussend, meinem Gesetze auch einen einfacheren Ausdruck zu geben versuchen, indem man das Wort Angriffspunkt durch das Wort Receptor ersetzt.

Ich habe das in meinen ersten Publicationen auch gethan und von Arzneigemischen mit verschiedenen oder gleichen Zellreptoren gesprochen. Das Gesetz lässt sich mit diesem Wort einfacher und durchsichtiger ausdrücken; dennoch ziehe ich die jetzt gegebene allgemeinere Fassung vor, damit die gefundenen Thatsachen nicht aus rein theoretischen — sagen wir meinetwegen parteipolitischen — Gründen zu unfruchtbaren Discussionen führen oder gar aus Principienreiterei nicht die verdiente Beachtung erfahren.

Es handelt sich hier nämlich wirklich um ein Gesetz und nicht, wie ich schon verschiedene Male zu hören bekam, um eine Hypothese; denn der oben aufgestellte Satz bedeutet nur eine Zusammenfassung von vielen Einzelthatsachen in eine Grundthatsache. Ich denke, damit ist der Begriff des Gesetzmässigen gleichzeitig definirt.

Alle Narkotica mit gleichem Angriffspunkte, also z. B. die Narcotica der Fettreihe einerseits und die Opiumalkaloide andererseits zeigten bei meinen Untersuchungen unter sich combinirt niemals etwas anderes als eine glatte Addition ihrer Einzelwirkungen, gab man dagegen ein Narcoticum der Fettreihe mit Morphium oder mit Scopolamin, combinirte man also Narcotica, die in ihren Wirkungen verschieden sind, wenn sie auch schliesslich ähnliche Vergiftungsbilder hervorrufen, so erhielt man einen Gesammteffect, der weit über dem Additionsergebniss der Einzeleffecte lag, d. h. eine Potenzirung. Jeder Arzt und jeder Pharmakologe weiss, wie sehr sich eine Scopolamin-, eine Morphium- und eine Chloralhydratnarkose unterscheiden. Solche Verschiedenheiten in der Wirkung können aber in letzter Linie auf nichts anderes zurückgeführt werden als auf differirende pharmakologische Angriffspunkte. Auch das Brom gab, mit narkotischen Mitteln der anderen Gruppen eingeführt, diese Wirkungspotenzirung.

Ich werde in nicht zu ferner Zeit die Möglichkeit haben, an Hand vieler anderer Combinationen das von mir angegebene Gesetz weiter zu begründen. Eine erste Ausnahme schienen die Vereinigungen von eigentlichen antipyretischen Medicamenten mit Narcoticis der Fett-



reihe zu bilden. Diese Combinationen, z. B. die Combination Urethan-Phenacetin, ergaben einen Gesammteffect, der ziemlich genau einer Addition der zwei einzelnen Effecte entsprach. Aber die Ausnahme ist nur eine scheinbare. Schon Overton hat die Identität der narkotischen Wirkung von Antipyretica und von Narcotica der Fettreihe nachgewiesen. Auch für die Antipyretica ist die Lipoidlöslichkeit das Maassgebende in der narkotischen Kraft. Bei hohen Dosen treten dann ihre anderen Eigenschaften störend in den Vordergrund.

Schliesslich möchte ich hier noch hervorheben, dass auch die Beobachtungen und Untersuchungen, die mit Combinationen von Mitteln anderer Arzneigruppen gemacht worden sind, bis dahin mein Gesetz immer bestätigt haben. Ich habe vorläufig noch nicht eine einzige wahre Ausnahme von dieser Regel kennen gelernt.

Das genannte Gesetz stellt auch das eigentlich Neue dar, das meine zahlreichen Untersuchungen auf dem Gebiete der Arzneicombinationen zu Tage gefördert haben. Verstärkungen des pharmakologischen Effectes durch Combination mehrerer Arzneien sind schon häufig beobachtet und noch häufiger irrthümlicher Weise angenommen worden. Gleich nach der Entdeckung der Allgemeinanästhesie hat man die gasförmig zur Wirkung gelangenden Narcotica der Fettreihe endlos zu combiniren angefangen, aber die sogenannten Beobachtungen der Chirurgen und ihrer Narkotiseure beruhten zum weitaus grössten Theile auf Täuschungen. Die negativen Ergebnisse meiner Arbeiten sind da nicht minder lehrreich als die positiven. Ich erinnere mich genau, dass mir nach meinem ersten Vortrag ein erfahrener Chirurg mittheilte, ja, das mit der Verstärkung durch Combination, das wüssten die Chirurgen eigentlich schon lange. Aber das, was er und mit ihm viele zu wissen glaubten, war falsch; denn gerade die Combination von verschiedenen Narcotica der Fettreihe führt nur zu additiven Wirkungen. Auch Madelung, der seine Ergebnisse 8 Monate nach meiner ersten Publication veröffentlichte, hat eine Stütze für meine Beobachtungen geliefert, und seine Resultate sind von besonderem praktischem Werthe, weil er im Gegensatze zu mir mit gasförmig zur Wirkung kommenden Narkotica, mit Chloroform und Aether gearbeitet hat und auch für diese Arzneien die von mir erhaltenen Thatsachen bestätigen konnte. Honigmann, der lange vor uns die Aether- und Chloroformcombination untersucht hat, glaubte dagegen eine Potenzirung der Einzelwirkungen gefunden zu haben. Ihn hinderte offenbar eine mangelhafte Technik an der Entdeckung des wahren Sachverhaltes, während die unrichtigen Annahmen der verschiedenen Chirurgen uns so recht deutlich zeigen können, wie wenig Sicheres man aus solchen, von gar zu vielen uncontrolirbaren Momenten beeinflussten Beobachtungen an narkotisirten Kranken schliessen kann, oder allgemein gesagt, wie sehr es nöthig ist, grundlegende therapeutische Fragen durch klare Experimente zu entscheiden. Immerhin muss ich auch die Richtigkeit einiger früherer Beobachtungen zugeben und wie schon in meinen früheren Publicationen betonen, dass ich selber gerade durch die Gewohnheit der gegenwärtigen Chirurgen, der Allgemeinanästhesie mit einem Narkoticum der Fettreihe eine Morphiuminjection vorauszuschicken, sowie durch die



Thatsachen der Scopolamin-Morphiumnarkose veranlasst worden bin, das Gebiet der Arzneicombinationen genauer zu untersuchen. Ich ging aber von Anfang an einen sicheren Weg, wollte nichts als die durch Combination entstehenden quantitativen Veränderungen studiren, suchte also, wenn man so will, nur eine einzige der vielen Fragen, die uns die Arzneigemische aufgeben, zu lösen und bediente mich dazu klarer, überzeugender, sozusagen mathematischer Prinzipien. Nur so konnte man nicht blos zu Vermuthungen, die sich häufig genug als irrthümlich erweisen, sondern zu Thatsachen und zu Gesetzen gelangen. Ich kann mich daher nur wundern, wenn ich in einem Berichte über die Fortschritte der Arzneikunde im Jahre 1909 lese, die Aerztewelt habe sich mit Recht wieder dem Studium der Arzneicombinationen zugewendet und als Beispiele zwei ziemlich werthlose Mittelvereinigungen empfohlen finde, die zwei Praktiker, weil sie gerade nichts Gescheiteres zu thun wussten, angegeben haben, während meine Untersuchungen unerwähnt bleiben. Natürlich wird dabei die Wichtigkeit des ganzen Gebietes, die aus den zwei Pseudoentdeckungen, deren es in jedem Jahre unzählige giebt, durchaus nicht resultirt, betont, aus Gründen, die zu durchsichtig sind, als dass ich sie hier noch besonders hervorheben müsste. Ich will nur noch bemerken, dass dem betreffenden Verf. sowohl die erste wie auch die zweite Publication meiner Arbeiten bekannt sein mussten. Ich wende mich gegen ein solches Verhalten, das nicht vereinzelt dasteht, nicht wegen meiner Person, sondern wegen der Sache. Es ist doch wirklich gut, einen wenn auch noch so schmalen Weg zu sehen, der aus dem Wust von Meinungen über die pharmakologische Bedeutung von Arzneigemischen herauszuführen verspricht, und es ist ein Unrecht, den Aerzten immer noch vorzumachen, gewisse wahllos zusammengestellte Combinationen bildeten die Hauptentdeckungen auf diesem Gebiete. Thatsächlich bedeuten sie nicht einmal einen kleinen Fortschritt.

Ich habe in meinen Arbeiten sowohl selbst wie durch meine Schüler immer auf die früheren Untersuchungen und die vielen schon geäusserten Meinungen über die Wirkung von Arzneigemischen aufmerksam gemacht. Ernsthafte, methodische Arbeiten lagen nicht vor, und es ist daher auch nicht wunderbar, dass keine sicheren Resultate vorlagen. Nicht einmal die so überaus interessante Morphium-Scopolaminnarkose war in ihren quantitativen Verhältnissen sichergestellt, wenn sie auch wegen ihrer ungewöhnlich hohen Wirksamkeit richtig aufgefasst und gewürdigt worden ist.

Nur die Arbeiten von Krawkow und seinen Schülern über die Wirkungen von Arzneigemischen konnte ich nicht genügend berücksichtigen, weil sie mir nicht zugänglich waren. Die meisten sind in russischer Sprache verfasst und in der deutschen Literatur nur theilweise referirt. Krawkow hat u. a. die gegenwärtig viel besprochene Hedonal-Chloroformnarkose begründet. Aber gerade aus dieser in der Festschrift für Schmiedeberg erschienenen Arbeit kann ich mit vollem Recht schliessen, dass Krawkow nicht in der gleichen Richtung untersuchte wie ich und daher auch nicht zu den von mir gefundenen Thatsachen gelangte. Eine Combination von Hedonal und Chloroform kann keine Potenzirung der zwei Einzelwirkungen hervorrufen, das geht sowohl



aus meinen eigenen wie aus den von Madelung erhaltenen Resultaten mit Bestimmtheit hervor. Damit soll nicht gesagt sein, dass diese Combination keine Vortheile biete. Das Hedonal wirkt als ein Urethanderivat weniger auf Athmung und Circulation als das Chloroform. Schon das bedeutet einen wesentlichen Factor, und dazu kommt noch der Vorzug, den alle per os oder subcutan, meinetwegen auch intravenös verabreichten Narcotica für die Einleitung einer Allgemeinanästhesie mit einem eingeathmeten Gase haben, sie bereiten den Patienten vor, indem sie ihn ohne vorhergehendes Excitationsstadium beruhigen. Dennoch zeigt gerade diese Arbeit von Krawkow deutlich, dass seine und meine Untersuchungen aneinander vorbeigegangen sind.

Ich möchte noch beifügen, dass auch Madelung die Arbeiten Krawkow's, offenbar aus dem gleichen Grunde wie ich, nicht erwähnt hat.

Der Hauptunterschied meiner Arbeiten von den früheren auf dem Gebiete der Arzneigemische unternommenen beruht also einestheils in der Sicherstellung von vielem, was früher nur vermuthet werden konnte, anderentheils in der Entdeckung eines Thatsachenzusammenhanges — d. h. eines bis dahin unbekannten Gesetzes. Es wird gut sein, diesem Gesetze noch weitere Grundlagen zu geben. Ich habe das auch schon gethan und werde, wie bereits erwähnt, in Kurzem neue mit den früheren harmonirende Thatsachen veröffentlichen können. Wichtig scheint mir aber namentlich, hier noch einmal zu betonen, dass es sich im Sinne der oben angegebenen Definition um ein wirkliches Gesetz und nicht um eine Hypothese handelt.

Hypothetisch ist dagegen die Erklärung der von mir gefundenen zusammenhängenden Thatsachen, resp. des Gesetzes, die ich versucht habe.

Ich nahm an — und bin von dieser Annahme vorläufig nicht abgegangen —, dass zwei Arzneimittel derselben Gruppe, die verschiedene Angriffspunkte resp. verschiedene Zellreceptoren besitzen, stärker wirken, als man dem Additionsergebnisse der zwei Einzeleffecte nach denken sollte, weil die Zelle (d. h. das Organ) in der Zeiteinheit aus einem solchen Gemisch mehr an pharmakologisch wirksamer Substanz aufnehmen kann als aus der doppelten Menge des einen; denn es verlaufen dann zwei chemische Reactionen gleichzeitig nebeneinander. Auch diese Erklärung oder Hypothese kann allgemeiner ausgedrückt werden; man braucht nur von pharmakologischen anstatt von chemischen Reactionen zu reden. Die Ehrlich'sche Auffassung schien mir aber passender, weil wir besser wissen, was eine chemische als was eine pharmakologische Reaction ist. Auch bin ich der Ueberzeugung, dass die Ehrlich'sche Receptorenlehre in den meisten, wenn auch nicht in allen Fällen den eigentlichen Vorgängen im Thierkörper am Besten entspricht.

Hypothetisch bleibt aber meine Annahme unter allen Umständen, gerade so gut wie die anderen Erklärungen, die ich versuchte, und die mich nicht mehr befriedigt haben.

Zu der genannten Erklärung bin ich namentlich durch eine andere, zuerst von mir gemachte Beobachtung geleitet worden, die mir allerdings

erst gelang, als ich die Receptorenhypothese bereits in Erwägung gezogen hatte. Ich fand nämlich, dass ein und dieselbe Menge eines Narcoticums stärker wirkt, wenn sie in zwei Theildosen rasch nacheinander, als wenn sie auf einmal in den Organismus eingeführt wird. Diese Beobachtung, die vielleicht nicht minder wichtig ist als das schon besprochene Gesetz über die Wirkung von Arzneicombinationen, wurde von mir ebenfalls schon in meiner ersten Publication vom 1. September 1909 erwähnt und in der zweiten im Anfang dieses Jahres genauer erörtert. F. Beinaschewitsch hat sie dann durch zahlreiche Untersuchungen genauer begründet und ihre Resultate in den Therapeutischen Monatsheften niedergelegt. Ausserdem möchte ich hier nicht unerwähnt lassen, dass mir schon verschiedene namhafte Kliniker die Wirksamkeit dieses von mir angegebenen Principes bestätigt haben. Auch hier verfüge ich über neue Thatsachen mit bis dahin nicht verwendeten Arzneien, die ich demnächst der Oeffentlichkeit übergeben werde. Ich suchte diese Verstärkung der pharmakologischen Wirkung durch Vertheilung der Gesammtdosis aus zeitlichen Verhältnissen zu erklären und kam dann von da aus zu der oben angegebenen Hypothese über die Wirkung von Arzneigemischen.

Ich dachte mir, wenn ein und dieselbe Arzneimenge in zwei oder mehr Theildosen nacheinander an einer Zelle vorübergeht, kann sich die letztere besser mit dem Medicament sättigen, als wenn sie mit dem ganzen Quantum auf einmal in Berührung kommt.

Die Fortbewegung der Arznei durch das Blut und ihre nachfolgende Ausscheidung macht, dass der Zelle nur eine beschränkte Zeit zur Verfügung steht, um sich mit dem Medicament zu beladen resp. um die pharmakologische Reaction auszulösen. Diese Zeit ist bei Verwendung von Theildosen natürlich grösser. Soll aber das Maximum aufgenommen werden, so dürfen die Theildosen nicht zu langsam aufeinander folgen, weil die Zelle sonst Zeit findet, sich der schon aufgenommenen Substanz zu entledigen resp. sich zu erholen, bevor die weitere Theildosis an sie herantritt. Man sieht aus diesen Worten, dass sich auch diese Beobachtung sowohl nach der Ehrlich'schen Receptorenlehre wie auch nach allgemeineren Auffassungen, die keine weitere Erklärung des pharmakologischen Vorganges versuchen, umschreiben lässt. Diese Hypothesen sind in meiner in der Deutschen med. Wochenschrift erschienenen Arbeit ebenfalls genauer begründet worden, so dass ich eine weitere Auseinandersetzung der Ueberlegungen, die ihnen zu Grunde liegen, hier unterlassen kann. Jedenfalls haben wir keine Möglichkeit, auch für diese durch Vertheilung der Gesammtdosis bedingte Verstärkung die gleiche Erklärung zu versuchen, die von anderer Seite für die Erhöhung der Morphiumwirkung durch Scopolamin gegeben worden ist, und anzunehmen, die eine Substanz sensibilisire die Zelle für die Aufnahme der zweiten; denn hier handelt es sich um zwei oder mehr Dosen der **gleichen** Arznei, die kurz nacheinander gegeben werden. Wir können vielleicht, wenn wir auf die zuerst gegebene Erklärung nicht eingehen wollen, die Vermuthung äussern, die Zelle werde durch die erste Dosis so geschädigt, dass sie die zweite leichter eintreten lässt, resp.



dass sie der zweiten Wirkung weniger Widerstand entgegensetzt. Mein Assistent, Dr. Ch. Marschalk, stellte, nachdem ich schon früher zu wiederholten Malen die Ansicht geäussert hatte, kranke Zellen oder Organe hätten nicht nur für ein specielles, sondern vielleicht für alle möglichen, um nicht zu sagen für alle, Medicamente eine Art Anziehungsvermögen, auch noch die Hypothese auf, die durch die erste Portion schon stark beeinflusste Zellmembran werde vielleicht für die nachfolgende Arzneimenge durchlässiger. Auch diese Ansicht ist nicht aus dem Leeren geschöpft; die Durchlässigkeit von Membranen wird durch chemische Wirkungen leicht verändert, wie aus verschiedenen schon veröffentlichten Untersuchungen und Anschauungen hervorgeht. Aber ich glaube, wir gewinnen weder mit dieser Auffassung noch mit der Imprägnirungs- resp. Sensibilisirungstheorie viel für die Erklärung der mit Arzneimittelcombinationen erhaltenen Resultate. Das Charakteristische für die letzteren ist ja eben gerade die Potenzirung bei Mitteln mit verschiedenem Angriffspunkte, die einfache Addition bei solchen mit gleichem Angriffspunkte. Die verschiedenen Angriffspunkte können nun natürlich — und ich dachte mir das zuerst auch in der Hauptsache so — in der gleichen Zelle liegen. Immer mehr bin ich aber zu der Ueberzeugung gekommen, dass sie meistens räumlich sogar sehr getrennt sind. Ich mache noch einmal auf die Ungleichheit der Narkosen aufmerksam, die wir mit den Mitteln der verschiedenen Gruppen erhalten, Unterschiede, die namentlich bei geringgradigen narkotischen Zuständen deutlich wahrzunehmen sind. Das Gehirn ist bekanntlich ein sehr umfangreiches Organ, und seine Functionen sind das complicirteste, was wir kennen. Wenn die Narkosen so weit fortgeschritten sind, dass eine absolute Bewusstlosigkeit eingetreten ist, dann mögen sie sich freilich alle sehr ähnlich sehn, im Anfang aber werden von den verschiedenen Narcotica ganz sicher durchaus verschiedene, räumlich getrennte Bezirke befallen. Schon aus diesem Grunde scheint mir die Annahme einer Sensibilisirung der Zellen durch das eine Medicament als Erklärung für die Potenzirung der Wirkung ungeeignet; und das Gleiche gilt für die Hypothese einer Erhöhung der Membrandurchlässigkeit durch die eine Substanz, wodurch der Eintritt in die Zelle für die zweite erleichtert werden soll. Viel lieber würde ich sagen, das Haus brennt besser, weil es an mehreren Ecken zugleich angezündet wird. Aber ein anschauliches Bild ist noch keine Erklärung. Schliesslich komme ich daher immer wieder auf meine erste Annahme zurück, welche die Potenzirung aus dem gleichzeitigen Functioniren zweier Receptoren, resp. aus dem gleichzeitigen Inkrafttreten zweier pharmakologischer Reactionen zu erklären sucht. Ich darf freilich den einen wunden Punkt dieser Auffassung nicht verschweigen. Zwei gleichzeitig vor sich gehende Reactionen könnten bei den von mir eingehaltenen Bedingungen doch höchstens zu einer Verdoppelung des Effectes führen; die Potenzirung macht aber häufig viel mehr aus[1]).

1) Allerdings haben gerade meine letzten, genauesten Versuchsreihen immer nur Potenzirungen bis zum Doppelten des Additionswerthes ergeben.



Es wird daher das beste sein, über der Hypothese das wirklich Gefundene, also das Gesetz nicht zu vergessen, Erklärungen nur zum Weiterforschen zu benutzen und sie erst dann ganz zu glauben, wenn sie einwandsfrei bewiesen sind, was man freilich in biologischen Fragen sehr schwer erreicht.

Die zum Theil sehr wichtigen Nebenbefunde, die meine Arbeiten an den Tag gefördert haben, sind auch nicht geeignet, die Erklärung des Ganzen leichter zu machen. So fanden wir z. B. in allen Arbeiten übereinstimmend, dass wenn man mit der Dosis des einen Medicamentes sehr nahe an die minimal-narkotisirende Menge herangeht, ein verschwindend kleiner Bruchtheil der zweiten Arznei genügt, um den Effect vollständig zu machen. Wir konnten so die Wirksamkeit von Mengen beweisen, denen niemand in der officiellen Pharmakologie noch irgend eine Kraft zugetraut hätte. Auch diese Thatsache kann mit der Sensibilisirungs- oder mit der Durchlässigkeitstheorie nicht wohl erklärt werden, eher noch mit der von mir angegebenen. Die kleine Menge, nahm ich an, wird in diesem Falle vollständig ausgenutzt. Aber auch diese Erklärung genügt keineswegs vollständig. Vollends unerklärt muss ich schliesslich die Thatsache lassen, dass wir hier und da — wenn auch selten — bei andauernder Verminderung der Dosen kleinere Mengen plötzlich wieder wirksamer fanden als grössere. Allerdings erlosch, wenn man dann noch weiter herunterging, die pharmakologische Kraft schliesslich ganz; dennoch schien uns diese seltene Rückkehr der Wirkung bei Verminderung der Dosis jedesmal, wenn sie uns zur Beobachtung kam, etwas sehr Ueberraschendes und Sonderbares. Wir haben sie auch jeweilen mehrmals nachgeprüft, aber in jedem Fall die Resultate nur bestätigen können, so dass Täuschungen ausgeschlossen scheinen. Diese wie gesagt sehr seltenen Befunde will ich vorläufig gar nicht zu erklären versuchen. Ich bin überhaupt der Meinung, dass man Erklärungen nur geben darf, wenn sie nicht zu weit hergeholt werden müssen und eine wirkliche Vereinfachung des Bildes, das uns die directe Betrachtung der gefundenen Thatsachen giebt, gestatten. Ausserdem sollten sie natürlich auch einen gewissen Schein von Wahrscheinlichkeit haben, sonst unterlässt man sie lieber. Ein abschreckendes Beispiel giebt uns hierin die moderne Immunitätslehre, die sich mit vielem Scharfsinn und grossen theoretischen und practischen Kenntnissen ein Wort- und Begriffsgebäude errichtet hat, gegen das ein alt-indischer Tempel ein Muster klarer Anschaulichkeit darstellt. Es wäre gut, wenn man sich mehr an den alten Lehrsatz erinnern würde: Erklären heisst, etwas Unbekanntes auf etwas schon Bekanntes zurückführen. Man hat mir unter Anderem auch empfohlen, die von mir erhaltenen Thatsachen einfach als Activirung der einen Substanz durch die andere und der einen Dosis durch die andere zu bezeichnen. Ich weiss nicht, was damit gewonnen wäre: ein Fremdwort ist noch keine Erklärung, am allerwenigsten eines, das so sehr in allen Farben schillert. Es sollte mir leid thun, wenn ich die Begriffsverwirrung, die mit der Bezeichnung Activirung verbunden ist, noch vermehrt hätte.

Ich möchte auch nicht vergessen, anzuführen, dass sich die von mir



gefundenen Verstärkungen durch keine Specifität, nicht einmal durch eine sogenannte Gruppenspecifität auszeichnen. Scopolamin sensibilisirt oder activirt nicht nur die Morphiumwirkung, sondern die Wirkung eines jeden andersgearteten Narcoticums etc. Das ist vielleicht der stärkste Einwand, den man gegen die Uebertragung der Begriffe Sensibilisirung, Imprägnirung und Activirung auf meine Resultate erheben kann. Auch finde ich keinen Weg, der von meinen Beobachtungen in das dunkle Land der Anaphylaxie führt.

Ich halte es schliesslich für nothwendig, auch noch über die von mir und meinen Schülern verwendete Methode einige aufklärende Bemerkungen zu machen. Ich glaube, meine Resultate gerade in Folge der von mir benutzten genaueren Untersuchungsmethode erzielt zu haben. Diese Methode ist zwar nichts weniger als absolut genau und einwandsfrei, aber doch gut genug, um sichere Schlüsse zu gestatten. Das Grundprincip meiner Arbeiten auf dem Gebiete der Arzneigemische war sozusagen ein mathematisches, und das war auch nothwendig, nachdem ich mich entschlossen hatte, nur die Frage nach der quantitativen Veränderung der Wirkung durch Combination in Angriff zu nehmen. Wenn man aus Beobachtungen mit variirenden Bedingungen, wie das früher immer geschah, Schlüsse über Verstärkungen von pharmakologischen Wirkungen durch Combination zieht, ist man vor Täuschungen, ja vor ganz wesentlichen Irrthümern, nicht geschützt. Wie lange hat man nicht Combinationen von Mitteln aus der Gruppe der Narcotica der Fettreihe für besonders wirksam gehalten! Um nun sicherer zu gehen, bezog ich alle Resultate auf das Kilogramm Kaninchen und auf den Begriff der minimalnarkotisirenden Arzneimenge.

Es ist neuerdings Mode geworden, sich über die Berechnungen von pharmakologischen Wirkungen auf Gewichtseinheiten abschätzig zu äussern, die individuellen Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit zu betonen und für den Menschen eine sogenannte rein individuelle medicamentöse Therapie zu verlangen. Dagegen möchte ich in erster Linie bemerken, dass es eine individuelle medicamentöse Therapie im wahren Sinne des Wortes für den Menschen nicht giebt und niemals geben kann. Wenn die Unterschiede in der Empfänglichkeit für Arzneiwirkungen bei den einzelnen Individuen wirklich so gross wären, dass jeder Mensch oder auch nur jeder zehnte Mensch für die gleichen Krankheitssymptome eine besondere medicamentöse Behandlung nothwendig hätte, wer möchte dann noch Arzt sein? Die in That und Wahrheit wenigstens in der Hauptsache gleichartige Empfindlichkeit der Menschen gegen Arzneien ist die nothwendige Voraussetzung für eine wissenschaftliche, pharmakologische Therapie. Natürlich kann und muss man bei diesem und jenem die gewohnte Dosis oder gar das gewohnte Medicament einmal ändern, man ist hier und da auch direct auf das Probiren angewiesen, man soll sich aber auch klar darüber sein, dass sobald das letztere anfängt, der Arzt zum Quacksalber wird, vielleicht nur gerade in diesem Punkte, aber in diesem sicher. Die Forderung von einer „streng individualisirenden" medicamentösen Therapie ist nichts als eine der vielen schönen Phrasen unserer Zeit, die wie alle Phrasen virulent infectiös ist.



Was für die Psychotherapie nothwendig ist, schickt sich deshalb noch lange nicht für die Arzneibehandlung. Wenn man allerdings glaubt, man behandle schon sehr individuell, wenn man einer schwächlichen Dame statt der üblichen Dosis von 0,01 Morph. hydrochl. nur 0,005 des Medicamentes verabreicht, oder wenn man zu individualisiren glaubt, weil man die verschiedenen Krankheitssymptome mit verschiedenen Arzneien behandelt, dann ist schliesslich eine jede rationelle Pharmakotherapie individualisirend. Im Grossen und Ganzen müssen wir uns aber an allgemeingültige Regeln, sowohl was das Medicament selbst, wie auch, was die verabreichte Menge betrifft, halten können. Allerdings ist der Mensch in seiner individuellen Empfindlichkeit gegen Medicamente wechselnder als irgend eines unserer Versuchsthiere, und wir müssen daher oft für die Lösung von pharmakologischen Fragen, die durchaus practischer Natur sind, d. h. für die Therapie des kranken Menschen Bedeutung haben, nicht nur aus äusseren und aus moralischen Gründen ausschliesslich Thiere als Versuchsobjecte benutzen, sondern auch weil das individuelle Moment weniger störend auf die Experimente einwirkt. Dennoch lassen sich dann die erhaltenen Resultate mit der nöthigen, für den Pharmakologen selbstverständlichen Kritik auf den Menschen anwenden. Ich will ein Beispiel geben. Ich habe vor Kurzem eine Untersuchung über die Empfindlichkeit der verschiedenen Altersstufen gegen Opiate ausführen lassen. Nach der Auffassung der meisten Kinderärzte soll die Reactionsfähigkeit des Kindes gegenüber diesen Medicamenten bedeutend grösser sein, als die des Erwachsenen. Das Studium der Literatur ergab aber kein einwandfreies Resultat. Wir untersuchten die Frage an wachsenden Kaninchen und berechneten auf das Kilogramm Körpergewicht. Die Thiere erwiesen sich so lange — aber auch nur so lange — empfindlicher gegen Opiate, als sie sich noch ausschliesslich von Muttermilch ernährten. Als wir dann die klinische und toxikologische Literatur, die über die Empfänglichkeit des Kindes für die Opiumwirkung existirt, noch einmal kritisch durchprüften, überzeugten wir uns, dass sich der Mensch in dieser Hinsicht offenbar nicht principiell vom Thiere unterscheidet. Wir zweifeln nicht, dass auch bei den Kindern individuelle Verschiedenheiten in dieser Empfindlichkeit gegen Opiate bestehen, sie sind aber im Allgemeinen sicher geringfügig und nicht a priori erkennbar, dagegen wissen wir nun mit Bestimmtheit, dass der Säugling im Gegensatz zu den Erwachsenen und zu älteren Kindern stärker auf diese Mittel reagirt, und dass wir damit a priori rechnen müssen. Die Erkenntniss dieser Gesetzmässigkeit, an die man sich in der Therapie halten kann, haben wir aber nur erreicht, weil wir bei unseren Versuchsreihen Thiere benutzten, bei denen sich die Resultate auf das Kilogramm Körpergewicht berechnen liessen. Das Individuelle lässt sich naturgemäss immer nur in einem Falle untersuchen oder beobachten. Dass es sich auch in der medicamentösen Therapie hier und da geltend macht, wollen wir nicht bestreiten. Dennoch können wir zu allgemeinen Regeln gelangen, die auch für den Culturmenschen anwendbar sind, und wir werden, um sie zu finden, allerdings mit Vorliebe Thiere wählen, bei denen die individuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit gegen Arzneien unbedeutend



sind. Gerade deshalb schien uns das Kaninchen für unsere Untersuchungen von Narcoticacombinationen sehr geeignet. Wir haben bis dahin schon über tausend Thiere gebraucht. Hunde wären in dieser Zahl nicht leicht erhältlich gewesen, auch hätten es Hunde von der gleichen Rasse sein müssen; denn wenn die individuelle Empfindlichkeit für Arzneien im Allgemeinen auch überschätzt wird, so ist dagegen die Rassenempfindlichkeit ausserordentlich differirend, von der Gattungsempfindlichkeit nicht zu reden. Ausser den Kaninchen, die ein relativ gleichmässiges und doch schon hoch organisirtes Thiermaterial darstellen, verwendete ich auch Frösche, erhielt auch mit ihnen brauchbare Resultate, hatte aber in den letzten Jahren Mühe, sie in genügender Zahl zu erhalten. Noch tiefer organisirte Thiere für die Untersuchung der Wirkung von Narcoticagemischen zu wählen, schien mir aus verschiedenen Gründen wenig aussichtsreich. Benutzt man z. B. wie Overton Thiere, die sich im Wasser aufhalten und setzt dem Medium, in dem sie leben, die Medicamente zu, so bleiben diese Organismen nachher eine unbegrenzt lange Zeit mit den Arzneien in Berührung. Man erinnere sich nun, dass ich die Verstärkung der Wirkung durch Combination von zwei Mitteln mit verschiedenem Angriffspunkte auf die gleichzeitige Function zweier Receptoren zurückgeführt habe. Wenn diese Ansicht zu Recht besteht, so müssen, da Zelle und Medicament in diesem Falle unbegrenzt lange beisammen bleiben, die doppelte Menge x und die doppelte Menge y schliesslich, jede für sich allein gegeben, gleich stark wirken wie $^1/_2$ x + $^1/_2$ y und man wird nur einen Unterschied in der Schnelligkeit, mit der die Wirkung eintritt, bemerken können. Ich habe mit Combinationen von Desinfectionsmitteln Untersuchungen vorgenommen, die uns zeigten, dass die Verstärkung der Wirkung in diesem Falle nicht in dem Endeffect, sondern in der Raschheit ihres Eintretens gesucht werden muss. Diese Beobachtung mag das eben Gesagte beleuchten; denn auch hier blieben Medicamente und Organismen schliesslich so lange Zeit in gegenseitiger Berührung, dass die Reactionen maximal werden konnte. Was aber die Untersuchung von Narcoticacombinationen im Speciellen betrifft, so muss namentlich noch an die relative Unempfindlichkeit niederer Thiere gegen viele Medicamente dieser Gruppe erinnert werden. Auch aus diesem Grunde schien mir die Wahl des Kaninchens als Versuchsthier eine passende. Man darf aber die Methode, die ich für die Untersuchung der Narcoticacombinationen brauchbar fand, nicht einfach für Versuche mit anderen Arzneigruppen anwenden.

Es war ein glücklicher Zufall für mich, dass ich bei dem Studium der Arzneicombinationen zuerst die Narcoticagemische in Angriff genommen habe. Die Grösse und die Complicirtheit des Organes, die sinnfälligen Symptome und die principielle Verschiedenheit der Arzneigruppen gestatten hier einen rascheren und sichereren Einblick, als man ihn wohl so bald mit der Untersuchung anderer Organe und Medicamente erhalten hätte.

Wie schon erwähnt, habe ich als Vergleichsmomente das Kilogramm-Körpergewicht und den Begriff der minimal-narcotisirenden Dosis gewählt. Ich muss nun, damit meine Publicationen richtig gewürdigt und nicht ungerecht angegriffen werden, hier noch einmal betonen, dass



dieser Begriff sich auf meinem Laboratorium während der Arbeiten der letzten zwei Jahre etwas geändert hat. Die ersten, die unter meiner Leitung über die Wirkung von Narcoticacombinationen gearbeitet haben, Hauckold, Lindemann und Hammerschmidt, haben namentlich auf die Dosen geachtet, die überhaupt noch minimale narcotische Symptome auslösten, am meisten Hammerschmidt, der selbst die kleinsten Erscheinungen registrirt und als Narcose angesprochen hat. Alle drei Herren waren als approbirte Thierärzte in der Beobachtung des Thieres sehr bewandert und zuverlässig; später, als ich im Allgemeinen nur noch jüngere Mediciner als Laboranten hatte, machte sich der Wunsch resp. die Nothwendigkeit, den Begriff der minimal-narcotisirenden Dosis bestimmter zu fixiren, mehr geltend, und wir verstehen jetzt darunter eine Dosis, die gerade genügt, um eine wirkliche Narcose und nicht etwa bloss minimale narcotische Symptome hervorzurufen. In einer wirklichen Narcose soll das Thier unempfindlich gegen Schmerzen sein, keine willkürlichen Bewegungen machen und sich leicht beliebige Stellung geben lassen. An dieser Auffassung des Begriffes der minimal-narcotisirenden Dosis haben wir seitdem immer festgehalten. Es ist klar, dass sich wegen dieser Verschiedenheit des als Grundlage benutzten Narcosezustandes, die zwischen den ersten und den späteren Arbeiten meines Instituts über die Narcoticacombinationen herrscht, die Zahlen der einen nicht immer mit den Zahlen der anderen Publicationen direct vergleichen lassen. Bei einer gerechten Beurtheilung der Resultate muss man sich über diesen Unterschied in der Auffassung des Begriffes der minimal-narcotisirenden Dosis im Klaren sein. Die spätere Fassung des Begriffes ist jedenfalls die einwandsfreiere, da aber der Begriff in einer jeden, für sich genommenen Versuchsreihe immer derselbe blieb, sind auch die Zahlen der ersten Arbeiten für sich genommen durchaus zuverlässige.

Individuelle Differenzen in der Empfindlichkeit störten niemals wesentlich, am meisten noch bei Anwendung von Morphium; bei Verwendung von Narcotica der Fettreihe überhaupt nicht. Die Genauigkeit der von mir angewendeten Methode ist allerdings keine sehr hohe, das war aber auch nicht nothwendig — ebensowenig wie es möglich ist —, weil die Verstärkungen, die u. U. gefunden wurden, so beträchtliche waren, dass die Fehlerquellen nicht mehr in Betracht fallen konnten. Die negativen Resultate sind hier besonders lehrreich. Die Additionen, die wir bei intravenöser Injection von Narcotica der Fettreihe fanden, waren so überaus glatte, dass sie die Brauchbarkeit der Methode zur Genüge beweisen.

Hier und da — hauptsächlich bei Verwendung von intravenösen Injectionen — wählten wir als Vergleichsmoment nicht die minimal-narcotisirende Dosis, sondern die Dauer der hervorgerufenen Narcose. Die Gründe dafür sind in den betreffenden Arbeiten, wie mir scheint, hinreichend auseinandergesetzt. Die Untersuchung bot in diesen Fällen natürlich die gleichen Schwierigkeiten, da man die Dauer der Narcose irgendwie übereinstimmend begrenzen musste. Hammerschmidt that das, indem er einfach auf das Eintreten resp. Verschwinden der allerkleinsten narcotischen Symptome achtete, die späteren Autoren,



indem sie Beginn und Ende der eigentlichen Narcose im oben angegebenen Sinne als Grenzen wählten. Beide Methoden führen zum Ziele, d. h. zu brauchbaren Ergebnissen; doch würde ich auch hier namentlich für einen relativ ungeübten Beobachter der zweiten entschieden den Vorzug geben.

Diese Worte glaubte ich als Einleitung für die in der nächsten Zeit erscheinenden Arbeiten meines Instituts über die Wirkung von Arzneicombinationen geben zu müssen. Weitere Angaben will ich vermeiden, um die einzelnen Versuchsreihen nicht des Interesses zu berauben, das sie beanspruchen dürfen.

Literatur.

1. Beinaschewitsch, F., Ueber die Erhöhung der Wirkung narcotischer Medicamente durch Vertheilung der Gesammtdosis. Therap. Monatsh. 1910.
2. Bürgi, Emil, Ueber die Beeinflussung der narcotischen Wirkung eines Medicamentes durch ein zweites Narcoticum. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1909. 1. Sept.
3. Derselbe, Weitere Untersuchungen über die Mischnarcose. Ebendas. 1910.
4. Derselbe, Die experimentellen Grundlagen der Chemotherapie. Ergebnisse der wissenschaftl. Med. 1910.
5. Derselbe, Die Wirkung von Narcoticacombinationen. Deutsche med. Wochenschrift. 1910. No. 1 u. 2.
6. Derselbe, Ueber die pharmakologische Bedeutung von Arzneicombinationen. Zeitschr. f. Balneologie.
7. Hammerschmidt, W., Ueber die Morphium-Chloralhydrat- und die Morphium-Urethan-Narcose bei intravenöser Injection. Diese Zeitschrift.
8. Hauckold, E., Ueber die Beeinflussung von Narcoticis durch Scopolamin. Diese Zeitschrift. Bd. 7.
9. Honigmann, Ueber Mischnarcose. Langenbeck's Archiv. Bd. 58. S. 30.
10. Krawkow, N. P., Ueber die Hedonal-Chloroformnarkose. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Festschrift f. Schmiedeberg. S. 317.
11. Lindemann, F., Versuche über die Morphium-Urethannarcose. Diese Zeitschrift. Bd. 7.
12. Madelung, W., Ueber Mischnarcose und combinirte Narcose. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 62. S. 409.
13. Overton, E., Studien über die Narcose. Jena 1909. Fischer's Verlag.
14. Döbeli, Ueber die Empfindlichkeit verschiedener Altersstufen gegen Opiate. Monatsschr. f. Kinderheilk. Dec. 1910.



XXXII.

Aus dem med.-chem. und pharmakol. Institut der Universität Bern
(Director: Prof. Dr. Emil Bürgi).

Ueber die gegenseitige pharmakologische Beeinflussung zweier Narcotica der Fettreihe bei intravenöser Injection.

Von

Alexander Saradschian aus Derbent.

Die Erfahrungen der Chirurgen haben schon lange dafür gesprochen, dass die Wirkung zweier gleichzeitig gegebener Narcotica durchaus nicht immer dem Additionsergebniss der zwei Einzelwirkungen entspricht, sondern häufig ein Multiplum desselben darstellt. Es war vor Allem die einer Allgemeinnarcose mit irgend einem Anästheticum vorausgeschickte Morphiuminjection, sowie die Skopolaminmorphiumnarcose, die zu solchen Ueberlegungen führten. Doch wurde die Frage niemals ernstlich untersucht und die Angaben der Praktiker lauteten niemals ganz übereinstimmend.

Der Einzige, der sich, bevor dieses Gebiet in dem Pharmakologischen Institut Berns bearbeitet wurde, mit der genauen quantitativen Feststellung der Wirkung zweier gleichzeitig gegebener Narcotica befasst hat, war Honigmann[1]). Er hatte an Kaninchen die Aether-Chloroform-Narcose untersucht und festgestellt, dass wenn zur Erzielung einer Narcose beim Kaninchen die Athmungsluft x pCt. Chloroform, resp. y pCt. Aether enthalten müsse, ein Gehalt von $^{x}/_{10}$ pCt. Chloroform + $^{y}/_{17}$ pCt. Aether doch schon genüge, um eine tiefe Narcose herbeizuführen.

Dieser Ansicht steht die von Overton[2]) diametral gegenüber. Der bekannte Entdecker der modernen Narcosetheorie sagt wörtlich Folgendes:

> „Nach meinen ziemlich zahlreichen Versuchen addiren sich die narcotischen Wirkungen zweier indifferender Narcotica meist ziemlich genau, d. h. wenn zur vollständigen Narcose durch das Narcoticum A die Concentration α nothwendig und ausreichend ist und ebenso durch das Narcoticum B die Concentration β, so wird durch ein beliebiges Gemisch dieser beiden Lösungen von den Concentrationen α und β eine vollständige Narcose bewirkt werden, also z. B. durch die

---

1) Honigmann, Ueber Mischnarcosen. Arch. f. klin. Chir. H. 58.
2) Overton, Studien über Narcose. Jena 1901. S. 143ff.



Lösungen $\alpha/_2 + \beta/_2$. Doch zeigt sich bisweilen die narcotische Wirkung solcher Combinationen etwas schwächer, als nach dieser Regel zu erwarten wäre."

Die Frage der Mischnarcose wurde vor zwei Jahren von Bürgi[1][2]) und seinen Schülern[3])[4])[5]) noch einmal in Angriff genommen. Bei diesen Arbeiten wurde als Versuchsthier ausschliesslich das Kaninchen benutzt, und es kamen nur Narcotica zur Verwendung, welche sich leicht in wässerigen Lösungen dosiren liessen. In Gasform aufgenommene Narcotica lassen sich allerdings ebenfalls genau dosiren, aber doch nur vermittelst complicirter Methoden und es ist keine Frage, dass die Versuchsanordnungen Honigmann's hierin nicht allen Anforderungen entsprachen. Jedenfalls erlaubte die ausschliessliche Anwendung wasserlöslicher, nicht flüchtiger Narcotica durch Einfuhr per os, unter die Haut oder in die Venen eine genaue Dosirung, die mit keinen Schwierigkeiten verbunden war. Im Allgemeinen wurde zuerst von jedem Narcoticum die sogenannte minimale narcotisirende Dosis festgestellt, doch musste schon Hammerschmidt[6]) von dieser Versuchsanordnung abweichen.

Es ist aus diesen Arbeiten hervorgegangen, dass der Effect zweier gleichzeitig oder kurz nacheinander gegebener Narcotica ungleich grösser ist, als nach der einfachen Addition der Einzeleffecte zu erwarten wäre. Die Ergebnisse waren am regelmässigsten bei der Morphium-Urethan-Narcose. Bei der Skopolamin - Urethan - Narcose waren sie im Ganzen auch regelmässig, nur liess sich die Wirkung des Skopolamins allein nicht quantitativ ausdrücken, weil Kaninchen durch Skopolamin nicht zu narcotisiren sind. Um so auffallender war allerdings die Verstärkung der Urethan- und Morphiumwirkung durch Skopolamin.

Hauckold und Lindemann hatten die genannten Narcotica sowohl per os, als subcutan, als intravenös gegeben; sie hatten aber nur bei den ersten zwei Applicationsformen sichere Resultate bekommen. Wenn man die minimale narcotisirende Dosis als Ausgangspunkt der Untersuchungen wählt und dabei intravenös injicirt, so hat man mit dem Uebelstand zu rechnen, dass die nothwendiger Weise kleinen Dosen nur ganz kurze Narcosen erzeugen. Da ferner die Wirkung bei den verschiedenen Narcotica nach sehr verschiedener Zeit aufzutreten pflegt, war es mit Rücksicht auf die genannte kurze Dauer der Wirkung ausserordentlich schwer, bei intravenösen Injectionen die Verstärkung auf Grund der minimalen narcotischen Dosis zu studiren. Hammerschmidt wählte daher grössere Dosen und untersuchte die Zunahme der narkotischen Wirkung, indem er namentlich die Dauer der Narcose in Berücksichtigung zog.

1) Bürgi, Ueber die Beeinflussung der narkotischen Wirkung eines Medicaments durch ein zweites Narcoticum. Corresp.-Bl. f. Schweizer Aerzte. 1909.

2) Derselbe, Ueber die Wirkung von Narcoticacombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910.

3) Hauckold, Ueber die Skopolamin-Urethan-Narcose. Diese Zeitschr. Bd. VII.

4) Lindemann, Ueber die Morphium-Urethan-Narcose. Diese Zeitschr. Bd. VII.

5) Hammerschmidt, Ueber die Morphium-Chloralhydrat- und die Morphium-Urethan-Narcose bei intravenöser Infection. Diese Zeitschr. Bd. VIII. S. 374 ff.

6) a. a. O.



Bürgi hatte, um der Ursache der anfangs genannten Verstärkung der Wirkung zweier Narcotica näher zu kommen, unter Anderem untersucht, wie sich der Effect einer bestimmten Menge Narcoticum verändert, wenn man dieselbe nicht auf einmal, sondern in zwei kurz aufeinander folgenden Theildosen giebt. Es zeigte sich, dass man durch eine solche Theilung eine erhebliche Verstärkung der narcotisirenden Wirkung bekommt, die soweit geht, dass man aus einer Dosis, die auf einmal gegeben gar keine Wirkung hat, eine stark narcotisirende machen kann. In Analogie mit den Erfahrungen aus der Eiweisschemie schloss dann Bürgi, dass die Zelle (in diesem Fall die Gehirnzelle) in der Zeiteinheit nur einen gewissen Bruchtheil des an ihr vorbeikreisenden Medicamentes aufnehmen kann, und daher mehr aufnimmt, wenn die gleiche Menge in zwei Zeiteinheiten an ihr vorübergeht. Dieser Befund ist von Beinaschewitsch[1]) genauer untersucht und im Allgemeinen bestätigt worden.

Von dieser Thatsache und der genannten Erklärung ausgehend, hat dann Bürgi die Hypothese aufgestellt, dass eine Zelle in der Zeiteinheit aus zwei Narcotica relativ mehr an narcotisch wirkender Substanz aufnehmen kann, als aus einem, wenn sie für jedes Medicament einen eigenen Receptor, d. h. eine eigene mit ihm chemisch oder physikalisch verwandte Substanz besitzt. Falls diese Annahme richtig ist, müssten diejenigen Narcotica, die den gleichen Receptor haben, sich dann, wenn sie gemeinsam gegeben werden, in ihrer Wirkung bloss addiren, während Narcotica mit verschiedenem Zellreceptor die obengenannte eigenartige Verstärkung der narcotischen Wirkung bewirken müssen.

Nach den Untersuchungen von Meyer und Overton kann man nun annehmen, dass die Narcotica der Fettreihe den gleichen Zellreceptor haben, nämlich die lipoiden Substanzen, und es war daher zu erwarten, dass sich diese Narcotica in ihrer Wirkung bloss addiren. Dieser Receptor wirkt freilich nur durch physikalische Aufnahme der Narcotica. Es kommen dabei keine chemischen Verbindungen zu Stande.

Hauckold, Lindemann und Hammerschmidt hatten ausschliesslich mit Medicamenten aus ganz verschiedenen Gruppen mit wahrscheinlich verschiedenen Zellreceptoren gearbeitet (Morphium-Urethan, Skopolamin-Urethan, Skopolamin-Morphium, Morphium-Chloralhydrat). Katzenelson und ich haben nun die gegenseitige Beeinflussung zweier Narcotica der Fettreihe untersucht; Katzenelson bei subcutaner, ich bei intravenöser Injection dieser Medicamente.

Ich habe vor Allem mit Urethan und Chloralhydrat experimentirt, da beide Substanzen sehr leicht löslich und daher bequem für die intravenöse Verabreichung anzuwenden sind. Die Injection wurde gewöhnlich in eine Ohrvene gemacht. Um einer event. Gewöhnung der Thiere an die genannten Medicamente vorzubeugen, die zwar nach den Untersuchungen von Japhé[2]) sehr unwahrscheinlich ist, wurde für jeden Ver-

1) Beinaschewitsch, Ueber die Erhöhung der Wirkung narcotischer Medicamente durch Vertheilung der Gesammtdosis. Therapeut. Monatshefte. 1910. Oct.

2) Japhé, Ueber die Gewöhnung an Narcotica der Fettreihe. Ebenda. 1911.



such immer ein frisches Kaninchen benutzt. Da nach meinen und früheren Versuchen die Wirkung des Urethans bei intravenöser Injection erst in 3—5 Minuten zum Vorschein kommt, die des Chloralhydrats dagegen momentan, injicirte ich zuerst Urethan, dann Chloralhydrat, beide in 10 proc. Lösung.

Als Ausgangsdosen wählte ich für Urethan 0,5 und Chloralhydrat 0,2 g pro Kilogramm Körpergewicht. Diese Dosen sind als relativ hohe zu betrachten, denn Hammerschmidt erzielte noch bei bedeutend geringeren Dosen Narcose bei Kaninchen. Ich habe aber weiter oben angegeben, dass ich nicht die minimal narcotisirenden Dosen, sondern die Dauer der Narcosen bei grösseren Gaben zur Grundlage meiner Untersuchungen machen wollte und ich wählte die Dosen absichtlich sehr hoch.

Ich lasse nun in erster Linie meine Resultate folgen.

Versuch 1.

Einem 2330 g schweren Kaninchen wird 0,5 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht injicirt.

3 Uhr. Injection.

3 Uhr 5 Min. Respirationsfrequenz 100 in 1 Min., das Thier liegt regungslos da. Schmerzempfindung erloschen.

3 Uhr 15 Min. Die gleichen Erscheinungen wie vor 10 Min.

3 Uhr 35 Min. Respirationsfrequenz 72 in 1 Min.

3 Uhr 40 Min. lässt sich das Thier noch auf die Seite legen, Cornealreflex abgeschwächt, die spontanen Bewegungen träge.

3 Uhr 45 Min. fängt das Thier an, auf Nadelstiche zu reagiren.

3 Uhr 50 Min. geht das Kaninchen wieder im Käfig herum.

4 Uhr hat es sich vollständig von der Narkose erholt. — Dauer der Wirkung 55 Minuten.

Versuch 2.

Das 2130 g schwere Kaninchen erhält 0,2 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht.

4 Uhr 5 Min. Injection. Momentane Wirkung, das Thier liegt unbeweglich auf der Seite. Sehr schwache Reaction auf Nadelstiche; Cornealreflex ebenfalls abgeschwächt.

4 Uhr 10 Min. Regungslose Seitenlage, Respirationsfrequenz 75 in 1 Min. Schmerzempfindung ganz erloschen.

4 Uhr 15 Min. versucht das Thier aufzustehen, fällt aber um. Unsicherheit in den Bewegungen.

4 Uhr 20 Min. Stärkere Reaction auf Nadelstiche, Cornealreflex normal. Das Thier springt auf; seine Bewegungen sind träge. Resp. 62.

4 Uhr 25 Min. lässt sich das Kaninchen nicht umlegen und bewegt sich sicher.

4 Uhr 30 Min. scheint sich ganz von der Narkose erholt zu haben. — Dauer der Wirkung 22 Minuten.

Versuch 3.

Ein 2180 g schweres Thier erhält unmittelbar nacheinander 0,25 g Urethan und 0,1 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht. Resp. 140 in der Minute, Puls 106 in 1 Minute.

11 Uhr 50 Min. Injection. Prompte Wirkung, das Thier schläft. Schwacher Cornealreflex, Hautreflexe aufgehoben. Resp. 52, Puls 110.

12 Uhr. Cornealreflex etwas freier geworden, alles andere wie vor 10 Min.

12 Uhr 10 Min. Resp. 46, Puls 126.

12 Uhr 13 Min. steht das Thier spontan auf. Cornealreflex vollständig normal, Hautreflexe schwach.

12 Uhr 15 Min. lässt sich das Thier mit Mühe auf den Rücken legen und springt bald auf; macht spontane Bewegungen mit dem Kopfe.

12 Uhr 17 Min. Das Thier erholt sich rasch von der Narcose, seine Bewegungen sind noch etwas unsicher.

12 Uhr 18 Min. lässt es sich nicht mehr auf den Rücken legen und ist fast ganz normal.

12 Uhr 10 Min. Resp. 60; das Thier ist vollständig normal. — Dauer der Wirkung 30 Minuten.

Versuch 4.

Körpergewicht 1350 g., Resp. 180, Puls 160. Dosirung 0,25 g Urethan + 0,1 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht.

3 Uhr 4 Min. Injection. Sofortige Narcose, die unter ähnlichen Erscheinungen wie in Versuch 3 verläuft und 3 Uhr 33 Minuten endet. — Dauer der Wirkung 29 Minuten.

Diese 4 Versuche[1]) zeigen mit genügender Deutlichkeit, dass der Combinationseffect von den oben angegebenen Dosen Urethan und Chloralhydrat einer einfachen Addition der Einzelwirkungen ziemlich gleichkommt. 0,5 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht erzeugt eine Narcose von einer Dauer von 55 Min., 0,2 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht erzeugt eine von 22 Min.; die Combination von den entsprechenden Hälften dieser Dosen erzeugt eine Narcose von 30 resp. 29 Min. $\left(\frac{55+22}{2} = 38^1/_2\right)$.

Die folgenden 3 Versuche hatten den Zweck, die minimale wirksame Combination von Urethan und Chloralhydrat aufzusuchen. Ich verfuhr dabei so, dass ich, von der Combination Urethan 0,25 g + Chloralhydrat 0,1 g ausgehend, die Gaben beider Medicamente abwechselnd verminderte.

Versuch 5.

Gewicht des Thieres 2000 g. Resp. 160, Puls 190 in 1 Min. Dosirung: 0,25 Urethan + 0,075 Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht.

6 Uhr 12 Min. Injection; unbedeutende Benommenheit; rasche Erholung.

6 Uhr 15 Min. Resp. 138, alle Reflexe normal, das Kaninchen lässt sich nicht hinlegen.

6 Uhr 17 Min. Puls 172. An den Boden gelassen, springt das Thier munter und spontan herum. — Keine Narcose.

Versuch 6.

Einem 1250 g schweren Kaninchen wird 0,25 g Urethan + 0,05 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht unmittelbar nacheinander injicirt. Resp. 48, Puls 114 in 1 Min.

2 Uhr 55 Min. Injection. Das Thier schläft nicht, scheint etwas benommen zu sein, springt aber spontan auf dem Boden herum.

2 Uhr 57 Min. Das Kaninchen ist wach, lässt sich keine ungewöhnliche Lage gefallen. Resp. 78.

2 Uhr 59 Min. Alle Reflexe normal.

1) Siehe Tabelle 1.



3 Uhr 2 Min. Das Thier läuft munter herum. Resp. 60.

3 Uhr 15 Min. Resp. 46, Puls 148 in 1 Min. — Keine Narcose.

Versuch 7.

Gewicht des Thieres 2000 g. Resp. 160, Puls 160. Dosirung: pro Kilogramm Körpergewicht Urethan 0,2 g + Chloralhydrat 0,1 g.

4 Uhr 15 Min. Injection. Das Thier bewegt sich spontan, scheint aber 4 Uhr 18 Min. doch etwas benommen zu sein.

4 Uhr 20 Min. Resp. 206, Puls unzählbar. Alle Reflexe normal.

4 Uhr 22 Min. Das Kaninchen lässt sich nicht auf den Rücken legen. — Keine Narcose.

Diese Versuche[1]) ergeben, dass die Combination Urethan 0,25 g + Chloralhydrat 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht die minimale narcotisirende ist; aus den Versuchen 5—7 ging speciell hervor, dass, wenn man noch etwas tiefer geht, keine Narcose mehr auftritt.

Bei den folgenden Versuchen (8—12) habe ich absichtlich eine relativ hohe Urethan- resp. Chloralhydratdosis als Ausgangspunkt für die combinirte Wirkung von Urethan und Chloralhydrat gewählt, da ich dabei gemäss den früher gemachten Angaben hoffen konnte, an der Dauer der Narcose eine eventuelle bei den bisher gemachten Versuchen verborgen gebliebene abnorme Verstärkung doch noch zu finden.

Versuch 8.

Gewicht des Thieres 1100 g. Resp. 150, Puls 180. Dosirung: pro Kilogramm Körpergewicht Urethan 0,5 g + Chloralhydrat 0,1 g.

5 Uhr 15 Min. Injection. Momentane Narcose, Cornealreflex fast erloschen, keine Hautreflexe. Resp. 48, Puls 144. Schmerzempfindung aufgehoben. Bis 5 Uhr 46 Min. tiefe Narcose.

5 Uhr 46 Min. Das Thier hebt den Kopf, lässt ihn aber wieder fallen; versucht dann wiederholt sich aufzurichten.

5 Uhr 50 Min. Alle Reflexe abgeschwächt vorhanden. Resp. 46. Von da an bis 6 Uhr 9 Min. allmähliche Erholung.

6 Uhr 9 Min. springt das Thier auf, nachdem es 8 Min. lang auf dem Rücken gelegen hat, und geht schwerfällig im Zimmer herum.

6 Uhr 15 Min. Das Kaninchen erholt sich sichtlich von der Narcose.

6 Uhr 20 Min. ist das Thier vollständig normal. — Dauer der Wirkung 65 Min.

Versuch 9.

Das Thier erhält 0,5 g Urethan + 0,075 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht. Gewicht 1840 g. Resp. 200, Puls 212 in 1 Min.

3 Uhr. Injection. Sofortige starke Narcose, keine Reflexe mehr. Schmerzempfindung erloschen. Von da an tiefe Narcose bis 3 Uhr 21 Min.

3 Uhr 35 Min. Hautreflexe im vorderen Rumpftheile. Resp. 42, Puls 84.

3 Uhr 40 Min. Alle Reflexe normal.

3 Uhr 45 Min. geht das Thier unsicher im Zimmer herum, lässt sich auf den Rücken, dagegen nicht auf die Seite legen. Von da an scheint es sich nach und nach von der Narcose zu erholen, die Bewegungen sind noch etwas träge.

3 Uhr 55 Min. ist das Kaninchen ganz normal. — Dauer der Wirkung 55 Min.

1) Siehe Tabelle 2.

Versuch 10.

Körpergewicht 1800 g. Resp. 120, Puls 180. Das Thier erhält 0,5 g Urethan + 0,05 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht.

4 Uhr 47 Min. Injection. Sofortige tiefe Narcose; schwacher Cornealreflex, keine Hautreflexe. Resp. 60, Puls 200.

5 Uhr 7 Min. reagirt das Thier auf Nadelstiche und hebt den Kopf. Von da an lässt die Narcose allmählich nach bis 5 Uhr 22 Min.

5 Uhr 22 Min. Die hinteren Extremitäten werden noch etwas nachgeschleppt.

5 Uhr 25 Min. ist das Thier vollständig normal. — Dauer der Wirkung 38 Min.

Versuch 11.

Kaninchen erhält 0,25 g Urethan + 0,2 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht. Gewicht 1900 g. Resp. 110, Puls 136.

4 Uhr 50 Min. Sofortige tiefe Narcose bis 5 Uhr 37 Min.

5 Uhr 37 Min. Das Thier niest und bewegt die Hinterbeine, es öffnet die Augen und schliesst sie wieder. Reaction auf Nadelstiche im vorderen Rumpftheil. Von da an allmähliche Erholung.

6 Uhr. Das Kaninchen hat sich ganz von der Narcose erholt und läuft spontan und sicher herum. — Dauer der Wirkung 70 Min.

Versuch 12.

Ein 1780 g schweres Kaninchen erhält pro Kilogramm Körpergewicht 0,25 g Urethan + 0,15 g Chloralhydrat.

6 Uhr 57 Min. Injection. Sofortige Narcose. — Dauer 49 Min.

Aus diesen 5 Versuchen (Tabelle 3) geht hervor, dass, auch wenn man die Dosis des einen Narcoticums so hoch wählt, dass sie an sich schon eine beträchtliche Narcose macht (0,5 g Urethan bezw. 0,2 g Chloralhydrat), die Verstärkung durch das andere Narcoticum höchstens einen Additionseffect erzielt.

Ich habe nun ganz ähnliche Versuche mit Paraldehyd und Urethan vorgenommen. Auf die specielle Wirkung des Paraldehyds werde ich allerdings erst später zu sprechen kommen, da ich mich in anderen Versuchsreihen eingehend mit dieser Substanz befasst habe. Diese erste Paraldehyd-Urethan-Reihe aber entspricht den bisher besprochenen Urethan-Chloralhydrat-Versuchen und soll daher hier zunächst folgen (siehe die Tabelle 4).

Versuch 13.

Ein 1650 g schweres Kaninchen erhält 0,4 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht in 5proc. Lösung. Resp. 144, Puls 174.

6 Uhr 10 Min. Injection. Fast sofortige totale Lähmung. Resp. 84, Puls 160. Die Augen weit geöffnet, Cornealreflex abgeschwächt, starke Reaction auf Nadelstiche.

6 Uhr 15 Min. hebt das Thier beim Oeffnen der Hand den Kopf und lässt ihn wieder fallen. Pupillen weit, Cornealreflex abgeschwächt. — Dauer der Wirkung 50 Minuten.

Versuch 14.

Gewicht 1450 g. Respiration 136, Puls 140. Dosirung pro Kilogramm Körpergewicht. Paraldehyd 0,2 g + Urethan 0,25 g.

11 Uhr 10 Min. Injection. Das Thier liegt mit geöffneten Augen und weiten Pupillen auf dem Bauch; lässt sich nicht auf die Seite, wohl aber auf den Rücken legen.



11 Uhr 15 Min. Resp. 76, Puls 164, Athmung regelmässig, oberflächlich, Herzschlag stark.

11 Uhr 20 Min. Resp. 50, etwas tiefer geworden.

11 Uhr 25 Min. Puls 168. Das Thier, das bis jetzt ruhig am Boden lag, springt plötzlich auf und kriecht unsicher umher. — Dauer der Wirkung 55 Min.

Versuch 15.

Gewicht 2100 g. Resp. 150, Puls 160. Dosirung wie im vorigen Versuche. Unter ähnlichen Erscheinungen wie in Versuch 14 dauert die Wirkung 58 Min.

Versuch 16.

Gewicht 2400 g. Resp. 140, Puls 128. Dosirung wie in den Versuchen 14 und 15 und unter ähnlichen Erscheinungen dauert die Wirkung ca. 58 Min.

Diese Versuche ergeben, dass der Effect einer Combination der Dosen Paraldehyd 0,2 + Urethan 0,25 einer einfachen Addition gleichzustellen ist und gleich der ersten Versuchsreihe (1—4) mit der schon weiter oben besprochenen Hypothese Bürgi's, dass die Combinationen von zwei Narcotica aus der gleichen Gruppe blos einen Additionseffect erzeugen müssen, im Einklang steht.

Ich habe mir ausserdem zur Aufgabe gemacht, auch die Combinationen von höheren Dosen dieser drei Narcotica zu untersuchen, und kam zu dem Ergebnisse, dass dabei nicht nur keine ungewöhnliche Verstärkung, sondern eine Wirkung entsteht, die bedeutend geringer ist, als der einfachen Addition der narcotischen Einzeleffecte nach zu erwarten wäre.

Ich lasse nun die betreffenden Protokolle folgen:

Versuch 17.

Ein 1900 g schweres Thier bekommt 0,75 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht. Resp. 160, Puls 166.

10 Uhr 57 Min. Injection. Sofortige Seitenlage, keine Reflexe, Augen halb geöffnet. Resp. 44, Puls 166.

10 Uhr 59 Min. Schwacher Cornealreflex, keine Hautreflexe.

11 Uhr 5 Min. Resp. 36, Puls 144, die gleiche regungslose Seitenlage.

11 Uhr 13 Min. Das Thier hebt spontan den Kopf und hält ihn gut. Augen weit geöffnet. — Unter wechselnden Erscheinungen dauert die Wirkung bis 7 Uhr 5 Min. Dauer 510 Min. Abnorme Empfindlichkeit?

Versuch 18.

Einem 1900 schweren Kaninchen werden 0,3 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht intravenös injicirt. Sofortiger Tod.

Versuch 19.

Gewicht 2000 g, Resp. 160, Puls 172. Dosirung pro Kilogramm Körpergewicht 0,375 g Urethan + 0,15 g Chloralhydrat.

2 Uhr 55 Min. Injection. Sofortige Narcose, schwacher Cornealreflex. Resp. 40. Puls 148. — Dauer der Wirkung 150 Min.

Versuch 20.

Gewicht 1750 g, Respiration 144, Puls 164. Dosirung wie in Versuch 19 und unter den gleichen Erscheinungen wie im genannten Versuche dauert die Wirkung 155 Minuten.



Versuch 21.

Das 1385 g schwere Thier erhält 0,5 g Urethan + 0,2 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht.

4 Uhr 25 Min. Injection. Prompte Wirkung. Das Thier liegt regungslos, keine Reflexe. Resp. 56. Dauer ca. 195 Min.

Dieser Versuch konnte nicht ganz bis zum Ende beobachtet werden, kann aber als Beweis für eine Verminderung der Wirkung bei den Combinationen der grösseren Gaben verwendet werden, da die entsprechenden Dosen Urethan 1,0, resp. Chloralhydrat 0,3 pro Kilogramm Körpergewicht als letale zu bezeichnen sind.

Versuch 22.

Gewicht des Thieres 1650 g, Resp. 120, Puls 180. Dosirung 0,6 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht.

3 Uhr 15 Min. Injection. Fast sofortige Narcose; die Augen sind halb geschlossen. Resp. 46, tief, von abdominalem Typus.

3 Uhr 20 Min. Puls 184. Keine Reflexe. Sensibilität erloschen.

3 Uhr 25 Min. Bewegt die Augen, niest. Cornealreflex vorhanden, Pupillen weit, Resp. 66, unregelmässig, Hautreflexe normal.

3 Uhr 30 Min. Resp. 66, Puls 164; das Thier ist unruhig.

3 Uhr 35 Min. Resp. 64, oberflächlich. Das Thier zittert, die Augen sind weit geöffnet. Alle Reflexe abgeschwächt.

3 Uhr 40 Min. Das Thier niest; Resp. noch immer oberflächlich, Zittern am ganzen Körper; alle Reflexe abgeschwächt. Versucht aufzustehen.

3 Uhr 45 Min. Augen weit geöffnet, Pupillen erweitert; Puls 194; Zittern am ganzen Körper. Alle Reflexe werden nach und nach frei. Das Thier hält den Kopf gut, versucht aufzustehen. Das Zittern verstärkt sich.

3 Uhr 55 Min. Resp. 30. Das Thier lässt den Kopf wieder fallen. Alle Reflexe fast vollständig normal. Zittern.

4 Uhr 5 Min. versucht das Thier aufzustehen und bleibt dann halbliegend, mit hochgehaltenem Kopfe. Resp. 54.

4 Uhr 10 Min. Reflexe schwach.

5 Uhr 20 Min. Eine ganze Stunde blieb das Thier unbeweglich, nun versucht es aufzustehen.

5 Uhr 30 Min. steht es spontan auf, reagirt auf Nadelstiche und sieht sehr schläfrig aus.

5 Uhr 35 Min. versucht es der Nadel zu entweichen, bewegt sich aber nur mühsam.

5 Uhr 50 Min. reagirt es auf Lärm, lässt sich auf den Rücken legen und behält diese Lage bei.

6 Uhr versucht das Thier der Nadel zu entweichen, bewegt sich, aber mühsam.

6 Uhr 12 Min. Das Thier springt spontan im Zimmer herum mit ziemlich grosser Sicherheit; es sucht sich eine dunklere Ecke.

6 Uhr 17 Min. Bewegungen wieder schwerfällig.

6 Uhr 27 Min. Das Thier läuft ziemlich sicher herum, scheint normal.

6 Uhr 30 Min. In den Käfig gebracht, sucht es die Nahrung auf. — Dauer der Wirkung 195 Min.

Versuch 23.

Gewicht des Thieres 2350 g, Resp. 150, Puls 172. Dosis pro Kilogramm Körpergewicht: Paraldehyd 0,3 g + Urethan 0,375 g.

4 Uhr 30 Min. Injection. Sofortige tiefe Narkose, keine Hautreflexe, Cornealreflex abgeschwächt. — Die Erscheinungen werden von 5 Uhr 35 Min. an schwächer und dauern bis 7 Uhr 30 Min.



Anmerkung. Während des Versuchs urinirte das Thier etwa 5—6 Mal. Der Harn war zuerst blutig gefärbt, nahm dann seine normale Färbung wieder an. — Dauer der Wirkung 180 Min.

Wir sehen also aus diesen Versuchen[1]) dass die Hälfte der starken Dosis Urethan, 0,75 pro Kilogramm Körpergewicht, die eine 510 Min. dauernde Narcose bewirkt, in Combinirung mit der Hälfte einer tödtlichen Dosis Chloralhydrat (0,3 g bezw. 0,15 g) einerseits, und mit einer eine 195 Min. dauernde Narcose erzeugenden Dosis Paraldehyd 0,6 g andererseits, nur Narcosen von 150 Min. bezw. 180 Min. Dauer zu Stande bringt, also eine viel geringere Wirkung hat, als man der Addition nach hätte erwarten sollen. Eine ähnliche Verminderung der Wirkung lässt sich, wie schon auf S. 544 angedeutet wurde, aus dem Versuch 21 folgern.

Es scheint mir zweckmässig, bevor ich zur Besprechung der Paraldehydversuche übergehe, hier einige Citate aus der gründlichen Arbeit Cervello's[2]) vorauszuschicken.

1. Bei Dosen von 2—3 g dauert die Narcose bei Kaninchen von mittlerer Körpergrösse 6—7 Stunden und wird durch kein Aufregungsstadium eingeleitet. Nach dem Aufwachen der Thiere ist ihr Gang taumelnd, erlangt aber bald die normale Sicherheit wieder. Es werden keine nachträglichen Störungen beobachtet, vielmehr befinden sich die aufgewachten Thiere ganz wohl und suchen sofort die Nahrung auf. In der Periode der tiefen Narcose wird die Athemfrequenz geringer, während der Herzschlag, soweit man mit aufgelegter Hand abschätzen kann, immer stark verbleibt. Die Pupille erfährt keine nennenswerthen Veränderungen.
2. Demnach wirkt der Paraldehyd auf die Hunde in ähnlicher Weise wie auf Kaninchen. Er bewirkt auch bei ihnen ruhigen Schlaf ohne vorherige Aufregung; die Athemzüge bleiben dabei ruhig, werden aber seltener. Bei den Hunden ist jedoch die Abnahme der Athemfrequenz nicht so bedeutend, wie bei den Kaninchen, weil bei diesen letzteren die Respiration überhaupt mit grosser Leichtigkeit und auf die geringste Veranlassung getödtet wird. Dieser Umstand macht auch bei den Kaninchen die genaue Feststellung der toxischen Veränderung der Respiration kaum möglich, indem auch im normalen Zustande die Frequenz und der Rhythmus der Athemzüge die erheblichsten Schwankungen erleiden, und das leiseste Geräusch, die Gegenwart des Menschen und dergl. hierzu genügen. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass bei Versuchen an Kaninchen bei der Bestimmung der initialen, normalen Athemfrequenz oft Fehler begangen werden und dieselbe namentlich zu hoch angeschlagen werden .... Wir dürfen demnach annehmen, dass der Paraldehyd seine volle hypnotische und

1) Siehe die Tabellen 5 u. 6.

2) Cervello, Ueber die physiologische Wirkung des Paraldehyds und Beiträge zu den Studien über das Chloralhydrat. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVI. Leipzig 1883.



anästhetische Wirkung entfaltet, ohne die so wichtige Function der Athmung wesentlich zu modificiren.

3. Bei den obigen Versuchen wurde bemerkt, dass der Paraldehyd auch die Empfindlichkeit der Haut herabsetzt oder aufhebt, während er die Reflexe fast unverändert lässt.
4. Wie aus diesen Versuchen zu ersehen ist, nimmt die Frequenz der Herzschläge unter der Einwirkung des Paraldehyds auch bei sehr grossen Gaben nicht merklich ab. Sobald aber die Wirkung des Mittels aufhört und das Thier zum normalen Zustande zurückkehrt, hat auch diese geringe Verlangsamung des Herschlages ein Ende.
5. Die geeignete Concentration ist etwa 3 pCt.; ob concentrirtere Lösungen vertragen werden können, bin ich zur Zeit nicht in der Lage anzugeben. Dass es bei Hunden und bei Kaninchen der Fall sei, kann ich allerdings behaupten.

Cervello bediente sich in seinen Versuchen der drei Applicationsweisen des Paraldehydes; er verabreichte es per os, subcutan und per inhalationem. Ich injicirte es dagegen ausschliesslich intravenös. Es liegt daher sehr nahe, anzunehmen, dass die Verschiedenheit der von mir erhaltenen Resultate von denjenigen Cervello's hauptsächlich auf diese von mir geübte Applicationsform zurückzuführen ist. Ausserdem verwendete ich nicht die von Cervello empfohlene Concentration des Paraldehydes von 3 pCt., sondern, um den Injectionen von grösseren Quantitäten Flüssigkeit, die gewöhnlich eine starke Diurese, ja eine Hämaturie verursachen und daher das Bild der Narcose wesentlich verdunkeln können, vorzubeugen, nur eine 5proc. Lösung. Uebrigens will ich nicht leugnen, dass diese Concentration in Folge der stark reizenden Wirkung des Paraldehydes auf Schleimhäute auch ihre Nachtheile haben konnte. Wenn die Kaninchen wirklich, wie es Cervello angiebt, bald nach dem Erwachen die normale Sicherheit ihrer Bewegungen erlangten, so muss ich dagegen, gestützt auf meine Versuche, bemerken, dass die aus der Narcose erwachten Thiere sich regelmässig in einem höchst gereizten Zustande befanden; sie wurden auf die unbedeutendste Veranlassung ängstlich und aggressiv. Sobald sie sich etwas von der Narcose erholt hatten, verliessen sie die Mitte des Zimmers, um sich taumelnd in eine dunklere Ecke zu begeben und sich dort zu verstecken. Ganz besonders merkwürdig war, dass dieser für Paraldehydnarcose charakteristische Zustand der Gereiztheit auch in den Versuchen zu bemerken war, in denen neben dem Paraldehyd noch ein anderes Narcoticum gegeben worden war, selbst dann, wenn die Dosis des Paraldehydes nur den hundertsten Theil des mit ihm gegebenen zweiten Narcoticums ausmachte, oder noch weniger betrug.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen Cervello's muss ich auch betonen, dass der Paraldehyd bei intravenöser Application in viel höherem Grade auf die Reflexe wirkt, als es Cervello beobachtet hat.

Sehr oft während der tiefen Narcose überfiel ferner die Thiere ein andauerndes Zittern, ob nun der Paraldehyd allein oder in Combination mit einem anderen Narcoticum verabreicht worden ist.

Ich lasse nun meine übrigen Versuche folgen.



Versuch 24.

0,3 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht.

5 Uhr 4 Min. Injection. Das Thier liegt regungslos, Augen weit geöffnet, Cornealreflex erloschen. Einstellung der Athmung, die dann stossweise allmählich wieder zu Stande kommt. — Dauer der Wirkung 68 Min.

Versuch 25.

0,25 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht.

4 Uhr 41 Min. Injection. Sofortige Wirkung.

4 Uhr 44 Min. Resp. 102 stossweise, tief und unregelmässig. Cornealreflex etwas abgeschwächst, Hautreflexe normal. — Dauer der Wirkung 63 Min.

Versuch 26.

0,2 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht.

4 Uhr 55 Min. Injection. Scheinbar keine Wirkung. Nach dem Aufbinden springt das Thier munter davon und sucht das Futter auf.

4 Uhr 58 Min. Resp. 74, das Narcoticum fängt an zu wirken; das Thier sieht schläfrig aus.

5 Uhr. Das Thier lässt sich mit Leichtigkeit auf den Rücken legen, springt aber nach einer Minute wieder auf und fängt an zu fressen. Resp. 74. Von da an an Stärke etwas wechselnde, im Ganzen geringgradige Narcoseerscheinungen. — Dauer der Wirkung 108 Min.

Versuch 27.

0,1 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht.

Das Thier wird während 26 Minuten beobachtet, doch kommt es zu keiner Wirkung.

Versuch 28.

0,05 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht.

Das Thier wird 20 Min. lang beobachtet. — Keine Wirkung.

Aus dieser Versuchsreihe (siehe die Tabelle 7) geht hervor, dass der Paraldehyd in den Dosen von 0,1 g und weniger pro Kilogramm Körpergewicht nicht mehr wirksam zu sein scheint. Bei höheren Dosen (Versuch 13 und 22) spielen sich alle Erscheinungen prompt ab und die Dauer der Wirkung ist leicht zu begrenzen, während bei niedrigeren Gaben, wie z. B. in Versuch 26, das Bild etwas unklar wird, da die an sich schwächere narcotische Wirkung mehr in die Länge gezogen scheint.

So erzeugt die Dosis 0,2 g eine um 45 Minuten längere Wirkung, als die Dosis 0,25 g, andererseits wirkten die Dosen 0,3 g und 0,25 g gleich stark. Ausserdem wird, wie sich aus den entsprechenden Protokollen ergiebt, bei den Dosen 0,3 und 0,25 Paraldehyd die Narcose von einem kurzen Aufregungsstadium eingeleitet, was wiederum den Angaben Cervello's widerspricht.

Die folgenden Protokolle beziehen sich auf die Combinationen von kleineren Dosen des Paraldehydes mit einer stets ungeändert gebliebenen Urethandosis (0,25 g).

In der Suche nach der minimalen wirksamen Combination von Paraldehyd und Urethan stiess ich auf das paradoxe Ergebniss, dass die kleineren Gaben Paraldehyd längere Narcosen zu erzeugen scheinen. Dieser Umstand veranlasste mich, den Wendepunkt, wo die Combinationen





aufhören, nach dem Gesetze der einfachen Addition zu wirken, etwas näher zu bestimmen. Die Tabelle 8 veranschaulicht diese Thatsache.

Ich lasse hier diese Protokolle folgen.

Versuch 29.

Gewicht 1400 g, Resp. 144, Puls 160. Dosirung pro Kilogramm Körpergewicht. Paraldehyd 0,1 g + Urethan 0,25 g.

3 Uhr 7 Min. Injection. Sofortige Narcose, Cornealreflex normal. Resp. 58.

3 Uhr 10 Min. Das Thier versucht aufzustehen, kann aber nicht. — Dauer der Wirkung, die von 3 Uhr 18 Min. an schwächer wird, 40 Minuten.

Versuch 30.

Paraldehyd 0,05 g + Urethan 0,25 g pro Kilogramm Körpergewicht. — Dauer der Wirkung 15 Minuten.

Versuch 31.

Gewicht 1700 g, Puls 220, Resp. 154. Weibliches Kaninchen, weiss-grau gefleckt, erhält pro Kilogramm Körpergewicht Paraldehyd 0,0475 g + Urethan 0,25 g.

Unter ähnlichen Erscheinungen wie in Versuch 30 dauert die Wirkung 14 Minuten.

Versuch 32.

Kaninchen, weiblich, schwarz-grau, Gewicht 1550 g, Resp. 160, Puls 166.

Dosirung: Paraldehyd 0,045 g + Urethan 0,15 g pro Kilogramm Körpergewicht.

5 Uhr 33 Min. Injection. Sofortige Narcose. Alle Reflexe normal. Resp. 96. Puls 168.

6 Uhr 30 Min. Vollständige Erholung. — Dauer der Wirkung 58 Minuten.

Versuch 33.

Paraldehyd 0,04 g + Urethan 0,25 g pro Kilogramm Körpergewicht.

2 Uhr 40 Min. Injection. Regungslose Seitenlage. Alle Reflexe normal. Beim Auflegen der Hand springt das Thier auf und setzt sich. Den Kopf hält es gut. Resp. 66, Puls 170. Halbnarcose. — Dauer der Wirkung 120 Minuten.

Versuch 34.

Paraldehyd 0,035 g + Urethan 0,25 g pro Kilogramm Körpergewicht.

11 Uhr 30 Min. Injection. Sofortige aber schwache Wirkung; auf den Boden gelassen kriecht das Thier taumelnd herum, bleibt dann ruhig sitzen. Alle Reflexe normal. — Dauer der Wirkung 235 Minuten.

Versuch 35.

Paraldehyd 0,03 g + Urethan 0,25 g.

4 Uhr 40 Min. Injection. Sofortige Wirkung. Augen weit geöffnet. Cornealreflex abgeschwächt. Hautreflexe normal. Resp. 82. Puls 170.

Dieser Versuch konnte nicht bis zum Ende beobachtet werden. — Dauer der Wirkung über 210 Minuten.

Versuch 36.

Paraldehyd 0,025 g + Urethan 0,25 g.

5 Uhr 10 Min. Injection. Schwache Betäubung, das Thier hält den Kopf gut, Cornealreflex normal, Hautreflex etwas abgeschwächt. Es lässt sich nicht auf die Seite, wohl aber auf den Rücken legen. Resp. 150. — Dauer der Wirkung 129 Minuten.

Versuch 37.

Parallelversuch zu 36. — Dauer der Wirkung 127 Minuten.



Versuch 38.

Parallelversuch zu 36 und 37. — Dauer der Wirkung 131 Minuten.

Versuch 39.

Paraldehyd 0,0125 g + Urethan 0,25 g pro Kilogramm Körpergewicht.

4 Uhr 25 Min. Injection. Regungslose Seitenlage. Beim Auflegen der Hand springt das Thier auf; auf den Boden gelassen versteckt es sich in einer dunkleren Ecke. Wiederum Seitenlage. Resp. 56, Puls 168. Geringe narcotische Erscheinungen. — Dauer der Wirkung 68 Minuten.

Versuch 40.

Paraldehyd 0,00625 g + Urethan 0,25 g pro Kilogramm Körpergewicht.

3 Uhr 30 Min. Injection. Sofortige Narkose, Augen weit geöffnet, Cornealreflex abgeschwächt, Hautreflexe normal. Resp. 78. Puls 164. Geringe Narcose, häufiges Zittern (siehe die früheren Bemerkungen über Paraldehyd). — Dauer der Wirkung 50 Minuten.

Versuch 41.

Paraldehyd 0,003125 g + Urethan 0,25 g pro Kilogramm Körpergewicht.

11 Uhr 20 Min. Injection. Sofortige geringgradige Narcose; beim Auflegen der Hand bewegt sich aber das Thier, hebt den Kopf und hält ihn gut. Alle Reflexe normal. Resp. 82. — Dauer der Wirkung ca. 35 Minuten.

Versuch 42.

Dosirung wie in Versuch 41. Unter ähnlichen Erscheinungen dauert die Wirkung 34 Min.

Versuch 43.

Dosirung wie in Versuch 41 und 42. Unter ähnlichen Erscheinungen dauert die Wirkung 37 Min.

Versuch 44.

Paraldehyd 0,0015625 g + Urethan 0,25 g pro Kilogramm Körpergewicht.

4 Uhr 3 Min. Injection. Schwache Wirkung: Das Thier liegt mit dem Bauche am Boden, hält den Kopf gut, sieht sehr schläfrig aus. — Dauer der Wirkung 32 Min.

Versuch 45.

Dosirung: Paraldehyd 0,00078125 g + Urethan 0,25 g pro Kilogramm Körpergewicht. Sehr geringe Erscheinungen. — Dauer der Wirkung 75 Min.

Versuch 46.

Dosirung: Urethan 0,25 g pro Kilogramm Körpergewicht.

9 Uhr 24 Min. Injection. So gut wie keine Wirkung. Das Thier scheint nur unbedeutend benommen zu sein, ist ziemlich sicher in seinen Bewegungen und lässt sich nicht auf den Rücken legen; alle Reflexe normal.

9 Uhr 30 Min. Resp. 100.

9 Uhr 35 Min. Das Thier fast ganz normal, lässt sich nicht umlegen. — Keine Narcose.

Im Anschluss an diese Versuche nahm ich noch einige analoge mit Paraldehyd und Chloralhydrat vor, die ich hier zuerst folgen lassen will, bevor ich auf eine Besprechung der vorliegenden Versuche eingehe.

Versuch 47.

Dosirung: Paraldehyd 0,05 g + Chloralhydrat 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht.



3 Uhr 33 Min. Injection. Sofortige regungslose Seitenlage. Resp. 62, von abdominalem Typus, sehr tief, Puls 184. — Dauer der Wirkung 74 Min.

Versuch 48.

Dosirung: Paraldehyd 0,025 g + Chloralhydrat 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht.

5 Uhr 21 Min. Injection. Regungslose Seitenlage, Reflexe normal. Resp. 50, etwas unregelmässig, tief. Narcotische Symptome von mittlerer Stärke. — Dauer der Wirkung 109 Min.

Versuch 49.

Dosirung: Paraldehyd 0,0125 g + Chloralhydrat 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht.

5 Uhr 53 Min. Injection. Sofortige regungslose Seitenlage. Cornealreflex abgeschwächt, Augen halb geöffnet, Hautreflexe normal. Resp. 60, Puls 168. Aehnliche Erscheinungen wie in Versuch 48. — Dauer der Wirkung 52 Min.

Versuch 50.

Dosirung: Paraldehyd 0,00625 g + Chloralhydrat 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht.

5 Uhr 44 Min. Injection. Seitenlage, Augen weit geöffnet; alle Reflexe etwas abgeschwächt. Resp. 94, Puls 190.

5 Uhr 50 Min. Resp. 84, oberflächlich; alle Reflexe normal; sonst alles wie vorher.

5 Uhr 55 Min. Resp. 76, regungslose Seitenlage.

5 Uhr 58 Min. Das Thier hebt den Kopf und hält ihn aufrecht.

6 Uhr. Resp. 100.

6 Uhr 5 Min. Resp. 114, das Thier liegt mit dem Bauche am Boden.

6 Uhr 15 Min. Die gleiche Lage wie vor 10 Min., das Thier ist sehr empfindlich gegen Lärm. Resp. 120, etwas unregelmässig und oberflächlich.

6 Uhr 22 Min. Vollständige Erholung. — Dauer der Wirkung 38 Min.

Versuch 51.

Dosirung: Paraldehyd 0,003125 g + Chloralhydrat 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht.

3 Uhr 17 Min. Injection. Während der letzteren schreit das Thier zweimal auf. Sofortige Seitenlage, keine Reflexe, Augen weit geöffnet. Resp. 46, sehr unregelmässig, bald tief, bald oberflächlich.

3 Uhr 30 Min. Resp. 56, schwacher Cornealreflex, keine Hautreflexe.

3 Uhr 35 Min. Resp. 60. Cornealreflex normal, schwache Hautreflexe.

3 Uhr 40 Min. Resp. 54. Alle Reflexe normal.

3 Uhr 41 Min. Resp. 84. Das Thier hebt den Kopf und hält ihn aufrecht. Von da an erholt sich das Thier allmählich.

4 Uhr 20 Min. Vollständige Erholung. — Dauer der Wirkung 63 Min.

Die Versuche 14—16 und 29—45 zeigen[1]), dass, wenn man von einer Urethandosis 0,25 g ausgeht und Paraldehyd in absteigenden Quantitäten giebt, die Dauer der Narcose mit der Abnahme der Paraldehyddosis zuerst ab- und dann allmählich zunimmt. 0,2 g Paraldehyd + 0,25 g Urethan erzeugen eine Narcose von ca. 48 Minuten Dauer; 0,0475 g Paraldehyd + 0,25 g Urethan eine solche von 14 Minuten Dauer. Giebt man dagegen zu der genannten Urethandosis 0,04 g

1) Siehe die Tabelle 8.



Paraldehyd oder 0,03 g, so dauert die Narcose bedeutend länger (120 und 210 Min.). Bei noch geringeren Paraldehyddosen nimmt die Wirkung wieder etwas ab, ist aber noch bei 0,0125 g (Versuch 39) stärker als bei 0,045 g, ja in Versuch 45 scheint sie bei 0,0007 g wieder zuzunehmen.

Wenn wir hier von der Dauer der Narcose reden, so verstehen wir darunter alles das, was sich an Wirkungen der untersuchten Medicamente überhaupt wahrnehmen lässt, und nicht nur die eigentliche Narcose.

Die Tiefe der Narcose steht nicht immer in einem Parallelverhältniss mit der genannten Dauer der Wirkung, doch möchte ich bemerken, dass einzelne Symptome, wie z. B. Verminderung der Reflexerregbarkeit, hier und da auch bei kleineren Paraldehyddosen in stärkerem Maasse aufgetreten sind. Ganz besonders stark trat das hervor in der letzten Versuchsreihe 47—51 [Paraldehyd-Chloralhydrat][1]), in welcher wirklich bei immer kleiner werdenden Dosen Paraldehyd die Dauer sowie die Tiefe der eigentlichen Narcose zugenommen hat. Unter eigentlicher Narcose verstehe ich dabei eine ausgesprochene centrale Lähmung, bei der das Thier liegt, sich jede ihm gegebene Lage gefallen lässt, nicht mehr zu gehen im Stande ist und keine Schmerzempfindung mehr zeigt.

Ich möchte noch beifügen, dass ich noch kleinere Quantitäten Paraldehyd als die genannten der technischen Schwierigkeiten wegen nicht mehr anwenden konnte. Es konnte zu leicht etwas von der ausserordentlich geringen Menge (Tropfen) in der Spritze zurückbleiben, oder bei der nachträglichen Blutung herausfliessen. Es ist auch möglich, dass die Schwankungen in den Resultaten, die ich bei Anwendung ganz kleiner Dosen Paraldehyd bekommen habe, auch schon zum Theil auf solche uncontrollirbare Verluste zurückzuführen waren.

Ich kann die Betrachtungen meiner Resultate nicht schliessen, ohne dass ich ausdrücklich auf die relative Ungenauigkeit der von mir und meinen Vorgängern verwendeten Methode aufmerksam mache.

Es ist jedenfalls nothwendig, wenn man brauchbare Vergleichsversuche haben will, nur die ausgesprochenen Narcosesymptome ganz zu berücksichtigen. Bei einigermaassen vorsichtigem Vorgehen lässt sich z. B. auch bei einem normalen, nicht behandelten Kaninchen die Rückenlage erzwingen, schwerer schon die Seitenlage. Zu beachten ist unter anderem auch, dass Kaninchen, die eine Zeit lang auf das Brett geschnallt waren, nach dem Lösen der Bande eine kurze Zeit Erscheinungen von Betäubung zeigen, auch wenn sie kein Medicament bekommen haben.

Wenn man, wie das bei Verabreichung per os oder bei subcutaner Injection der Fall ist, die minimale narcotisirende Dosis als Ausgangspunkt seiner Untersuchungen macht und dabei nur die ausgesprochenen Narcoseerscheinungen berücksichtigt, so kann man dennoch brauchbare Vergleichszahlen bekommen. Wenn man aber, wie mir das bei intravenösen Injectionen nothwendig schien, namentlich die Dauer der Narcose berücksichtigt, wobei man leicht auch die geringgradigeren Narcosesymptome ins Auge fasst, so ist man Täuschungen leichter ausgesetzt.

1) Siehe die Tabelle 9.



Ausserdem scheint die Dauer der Narcose ohnehin, wie schon Hauckold bei seinen Scopolamin-Urethan-Versuchen gefunden hat, grösseren Schwankungen unterworfen. Schon er fand hier und da, dass bei kleiner werdenden Dosen, die Narcosen weniger stark, aber länger wurden.

Aus diesen Betrachtungen geht hervor, dass bestimmte Schlüsse aus meinen Resultaten nur gezogen werden können, wenn die gefundenen Unterschiede deutlich ausgeprägte und regelmässig vorkommende waren.

Ich gestehe, dass ich aus diesem Grunde die eigenartige Steigerung der narcotischen Wirkung bei relativ hohen Urethan- resp. Chloralhydratdosen und immer kleiner werdenden Paraldehyddosen durch meine Versuche nicht als absolut bewiesen betrachte. Immerhin möchte ich bemerken, dass Frl. Katzenelson bei subcutanen Injectionen Aehnliches gefunden hat, und dass ich, wie aus beiliegenden Tabellen hervorgeht, mehrere Versuche oft repetirt und immer übereinstimmend gefunden habe. Jedenfalls scheint es aber bei der grossen Wichtigkeit dieser Resultate nothwendig, die Frage noch einmal so genau als möglich nachzuprüfen.

Diese Resultate speciell sind überhaupt schwer deutbar. Ich habe mich gefragt, ob nicht vielleicht die stark reizenden Eigenschaften des Paraldehyds der narcotisirenden Wirkung dieser Substanz, wenn sie in hohen Dosen gegeben wird, entgegen arbeiten. Uebrigens geht auch aus der Versuchsreihe, die ich mit Paraldehyd allein gemacht habe (siehe Tabelle 7), hervor, dass bei kleineren Dosen die Wirkung wieder etwas zunimmt, bevor sie ganz erlischt.

Ganz sichergestellt scheint mir durch meine Experimente, dass die Narcotica der Fettreihe sich gegenseitig bei intravenöser Injection höchstens im Sinne einer gewöhnlichen Addition beeinflussen. Dies würde, wie schon gesagt, für die Hypothese Bürgi's sprechen, die annimmt, dass Medicamente, die den gleichen Zellreceptor haben, keine ungewöhnlich hohe gemeinschaftliche Wirkung haben können.

Wir haben hier und da sogar gesehen, dass die Summe der Wirkungen etwas geringer war, als man der Addition der zwei Einzeleffecte nach hätte denken sollen, dies namentlich, wenn hohe Dosen angewendet wurden.

Man könnte wohl annehmen, dass in einem solchen Fall der Zellreceptor (hier das Lecithin-Cholestearin des Centralnervensystems) besser die doppelte Menge des einen, als die einfache Menge zweier Narcotica zu lösen im Stande ist. Jedenfalls stimmt diese letzte Thatsache der Verminderung der Wirkung zweier Narcotica der Fettreihe mit den Beobachtungen Overton's überein, und von einer Summation, wie sie Honigmann beobachtet hat, kann nicht die Rede sein.



Tabelle 1.

No.	Dosis pro Kilogramm Körpergewicht		Dauer der Wirkung Min.
	Urethan	Chloralhydrat	
1	0,5	—	55
2	—	0,2	20
3	0,25	0,1	30
4	0,25	0,1	29

Tabelle 2.

No.	Dosis pro Kilogramm Körpergewicht		Dauer der Wirkung Min.
	Urethan	Chloralhydrat	
5	0,25	0,075	—
6	0,25	0,05	—
7	0,2	0,1	—

Tabelle 3.

No.	Dosis pro Kilogramm Körpergewicht		Dauer der Wirkung Min.
	Urethan	Chloralhydrat	
8	0,5	0,1	65
9	0,5	0,075	55
10	0,5	0,05	38
11	0,25	0,2	70
12	0,25	0,15	49

Tabelle 4.

No.	Dosis pro Kilogramm Körpergewicht		Dauer der Wirkung Min.
	Paraldehyd	Urethan	
13	0,4	—	50
1	—	0,5	55
14	0,2	0,25	55
15	0,2	0,25	58
16	0,2	0,25	55

Tabelle 5.

No.	Dosis pro Kilogramm Körpergewicht		Dauer der Wirkung Min.
	Urethan	Chloralhydrat	
17	0,75	—	über 510
18	—	0,3	sofortiger Tod
19	0,375	0,15	150
20	0,375	0,15	155
21	0,5	0,2	über 195



Tabelle 6.

No.	Dosis pro Kilogramm Körpergewicht		Daues der Wirkung Min.
	Paraldehyd	Urethan	
22	0,6	—	195
17	—	0,75	über 510
23	0,3	0,375	ca. 180

Tabelle 7.

No.	Dosis pro Kilogramm Körpergewicht	Dauer der Wirkung Min.
	Paraldehyd	
22	0,6	195
13	0,4	50
24	0,3	68
25	0,25	63
26	0,2	108
27	0,1	—
28	0,05	—

Tabelle 8.

No.	Dosis pro Kilogramm Körpergewicht		Dauer der Wirkung Min.
	Paraldehyd	Urethan	
16	0,2	0,25	58
29	0,1	0,25	40
30	0,05	0,25	15
31	0,0475	0,25	14
32	0,045	0,25	58
33	0,04	0,25	120
34	0,035	0,25	235
35	0,03	0,25	über 210
36	0,025	0,25	129
37	0,025	0.25	127
38	0,025	0,25	131
39	0,0125	0,25	68
40	0,00625	0,25	50
41	0,003125	0,25	ca. 35
42	0,003125	0,25	34
43	0,003125	0,25	37
44	0,0015625	0,25	32
45	0,00078125	0,25	75
46	—	0,25	—

Tabelle 9.

No.	Dosis pro Kilogramm Körpergewicht		Dauer der Wirkung Min.
	Paraldehyd	Chloralhydrat	
47	0,05	0,1	74
48	0,025	0,1	109
49	0,0125	0,1	52
50	0,00625	0,1	38
51	0,003125	0,1	63

XXXIII.

Aus dem med.-chem. und pharmakol. Institut der Universität Bern
(Director: Prof. Dr. Emil Bürgi).

Ueber die Wirkung gleichzeitig gegebener Narcotica der Fettreihe bei subcutaner Injection.

Von

Dina Katzenelson.

Bürgi[1]) und seine Schüler Hauckold[2]) und Lindemann[3]) haben im Jahre 1909 die Frage der Mischnarcose noch einmal aufgegriffen, und dabei namentlich die Mengen der zur Erzielung einer Narcose nöthigen Substanz genau festzustellen gesucht. Sie fanden hauptsächlich, dass, wenn von einem Narcoticum a die Dosis x, von einem Narcoticum b die Dosis y gerade genügen, um eine Narcose zu erzielen, bei gleichzeitiger Verabreichung beider Medicamente nicht etwa die Dosen $x/_2 + y/_2$, sondern schon bedeutend geringere Werthe ausreichen, um eine Narcose hervorzurufen. Es findet also nicht nur eine Verstärkung der Wirkung im Sinne einer gewöhnlichen Addition, sondern eine viel beträchtlichere statt. Bürgi fand dann ferner, dass, wenn man von einem und demselben Narcoticum die Dosis x statt auf einmal in zwei kurz aufeinander folgenden Intervallen giebt, die Narcose ebenfalls beträchtlich vermehrt wird. Dieser Befund wurde durch zahlreiche Versuche von F. Binaschewitsch[4]) bestätigt. Bürgi nahm nun an, dass die Zelle von einer Dosis x mehr aufnehmen kann, wenn diese letztere in zwei Zeiteinheiten statt in einer an ihr vorübergeht. Ferner schloss er aus dieser sowie aus der zuerst angegebenen Thatsache, dass eine Zelle aus zwei Narcotica, für die sie verschiedene Receptoren hat, in der Zeiteinheit mehr an narcotisch wirkender Substanz aufnehmen kann, als aus doppelten Menge des einen.

---

1) E. Bürgi, Ueber die Beeinflussung der narcotisirenden Wirkung eines Medicaments durch ein zweites Narcoticum. Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte. 1909. Sept. — Derselbe, Ueber Narcoticacombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. No. 1.

2) Hauckold, Ueber die Beeinflussung von Narcotica durch Scopolamin. Diese Zeitschrift. Bd. 7.

3) Lindemann, Versuche über die Morphium-Urethannarcose. Diese Zeitschrift. Bd. 7.

4) F. Binaschewitsch, Ueber die Erhöhung der Wirkung narcotischer Medicamente durch Vertheilung der Gesammtdosis. Therapeutische Monatshefte. 1910.



Wenn diese Hypothese zu Recht besteht, so müsste die oben genannte Verstärkung nur auftreten, wenn die zwei Narcotica aus zwei verschiedenen pharmakologischen Gruppen stammen, während sich Narcotica der gleichen Gruppe mit demselben Zellreceptor nur im Sinne einer gewöhnlichen Addition verstärken müssten. Eine solche Gruppe, deren Vertreter zu der gleichen Zellsubstanz physikalisch-chemische Verwandtschaft haben, wird durch die Narcotica der Fettreihe gebildet. Die zuerst genannten Autoren hatten Medicamente aus verschiedenen Gruppen untersucht (Scopolamin-Urethan, Scopolamin-Morphium, Morphium-Urethan). Ueber die gleichzeitige oder kurz aufeinander folgende Verabreichung zweier Narcotica der Fettreihe hatten quantitativ nur Honigmann[1]) und Overton[2]) gearbeitet. Honigmann hatte an Kaninchen Versuche mit der Aether-Chloroformnarcose gemacht und eine ungewöhnliche Verstärkung der Wirkung gefunden. Er sagt: „Zur Herbeiführung einer tiefen Narcose ist bei gleichzeitiger Anwendung von Aether und Chloroform in vielen Fällen eine ausserordentlich geringe Concentration beider Narcotica erforderlich. Fast immer aber sind die zur Erzielung einer Narcose nothwendigen Concentrationen erheblich niedriger als bei Anästhesirung mit reinem Aether oder Chloroform". An der Hand von Zahlen weist Honigmann nach, dass die narcotisirenden Eigenschaften des Chloroforms und Aethers bei gleichzeitiger Anwendung beider Mittel sich gegenseitig erhöhen und zwar in einem erheblicheren Maasse, als man von vorn herein hätte erwarten können. Bezeichnet man z. B. die durchschnittliche narcotisirende Dosis des Chloroforms mit x pCt., des Aethers mit y pCt., so sollte man annehmen, dass man bei Application von $x/_2$ pCt. Chloroform der gleichzeitigen Zufuhr von $y/_2$ pCt. Aether bedürfen würde, um dieselbe Wirkung zu erzielen, wie die Darreichung von x pCt. Chloroform oder y pCt. Aether allein.

Aus den vorher erwähnten Zahlen geht aber hervor, dass es unter Umständen gelingt, bei einer Zufuhr von $x/_{10}$ pCt. Chloroform + $y/_{17}$ pCt. Aether eine tiefe Narcose herbeizuführen.

Im Gegensatz zu Honigmann bemerkt Overton: Nach meinen zahlreichen Versuchen addiren sich die narcotischen Wirkungen zweier indifferenter Narcotica meist ziemlich genau, doch zeigte sich bisweilen die narcotische Wirkung solcher Combinationen etwas schwächer als zu erwarten gewesen wäre.

Diese beiden Anschauungen stehen sich also scharf gegenüber. Ich habe nun die Wirkung zweier Narcotica der Fettreihe, die mit- oder kurz nacheinander gegeben wurden, noch einmal untersucht. Ich verwendete dabei ausschliesslich die subcutane Injection. Die Versuchsthiere waren Kaninchen. Die Substanzen wurden immer pro Kilogramm Körpergewicht berechnet. Als Narcose wurde der Zustand angenommen, in welchem die Thiere bewegungslos mit ausgestreckten Extremitäten dalagen, und sich jede beliebige Stellung geben liessen und keine wesent-

1) Honigmann, Ueber Mischnarcosen. Langenbeck's Archiv. 1899. Bd. 58. S. 730.

2) Overton, Studien über die Narcose. Jena. 1901.



liche Schmerzempfindung mehr zeigten. Doch wurden auch die anderen Symptome: Aufhebung der Reflexe, Schläfrigkeit, taumelnder Gang mitberücksichtigt.

Versuch 1.

Einem 2550 g schweren Kaninchen werden am 25. 1. 1909, 6 Uhr 15 Min. Urethan subcutan injicirt. Narcose nach 35 Minuten. Dauer derselben: $2^1/_4$ Stunden.

Versuch 2.

Einem 1850 g schweren Kaninchen werden 0,9 Urethan pro Kilogramm Körpergewicht injicirt. Nach 20 Minuten, 3 Uhr 45 Min., lässt sich das Thier noch nicht in eine beliebige Lage bringen und scheint ziemlich munter.

3 Uhr 45 Min. wird es für Stiche relativ unempfindlich.

4 Uhr 20 Min. taumelt es im Gehen.

4 Uhr 50 Min. tritt eigentliche Narcose ein.

Von 5 Uhr 55 Min. an wird das Thier wieder etwas empfindlich auf Stechen.

6 Uhr 10 Min. hebt es den Kopf und zeigt immer deutlichere Empfindlichkeit auf Reize.

Von 6 Uhr 11 Min. an fängt es an, sich zu erholen.

Versuch 3.

Einem 1710 g schweren Kaninchen werden 0,8 Urethan subcutan injicirt. Im Laufe der folgenden 2 Stunden sind einige schwache narcotische Erscheinungen, wie taumelnder Gang, herabgesetzte Empfindlichkeit vorhanden, doch tritt keine eigentliche Narcose ein.

Diese drei Versuche dienten nur dazu, die minimal narcotisirende Urethandosis etwas genauer zu fixiren. Hauckold und Lindemann hatten festgestellt, dass 0,5 Urethan pro Kilogramm Körpergewicht nicht mehr narcotisirt, 1,0 dagegen wohl; und sie hatten daher 1,0 als die minimal narcotisirende Dosis angenommen. Unseren drei Versuchen nach können wir besser 0,9 als die minimal narcotisirende Urethandosis ansehen.

Versuch 4.

Einem 2430 g schweren Kaninchen werden 0,5 Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht in 10 proc. Lösung 5 Uhr 42 Min. injicirt. Die Narcose beginnt schon um 5 Uhr 50 Min., wo das Thier etwas benommen erscheint. Von 5 Uhr 55 Min. an ist die Empfindlichkeit auf Reize bedeutend vermindert. Das Thier liegt ausgestreckt da, nimmt alle möglichen ihm gegebenen Stellungen leicht an, springt dann aber wieder auf. Von da an nimmt die Narcose allmählich zu, ist 6 Uhr 15 Min. sehr tief. Athmung 40—36. Die Narcose dauert noch bis 10 Uhr Abends an.

Versuch 5.

Einem 2220 g schweren Kaninchen werden 0,25 Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht injicirt. Die Injection fand um 2 Uhr 50 Min. statt. Von 3 Uhr 12 Min. an beginnt die Narcose, wird um 3 Uhr 23 Min. tiefer, aber bald wieder etwas schwächer, dauert aber doch noch bis 4 Uhr 35 Min. an.

Versuch 6.

Injection von 0,2 Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht, leichte Schläfrigkeit, Herabsetzung der Empfindlichkeit gegen Stechen. Keine eigentliche Narcose.

Versuch 7.

Controlversuche zu 6. Das Gleiche.

Durch diese Versuche wurde die Dosis 0,25 Chloralhydrat als die minimal narcotisirende festgestellt.

Versuch 8.

Das Gewicht des Kaninchens beträgt 2200 g. Es wird um 3 Uhr 15 Min. 0,75 Urethan pro Kilogramm Körpergewicht injicirt. Um 4 Uhr 5 Min. folgt die Injection von 0,1 Chloralhydrat. Die Narcose tritt um 4 Uhr 40 Min. ein. Vollständige Unempfindlichkeit, tiefer Schlaf dauern bis 6 Uhr 50 Min. Von da an stellen sich willkürliche Bewegungen ein, die Empfindlichkeit bleibt herabgesetzt. Schluss der Narcose.

Versuch 9.

Um 10 Uhr 5 Min. Morgens wird 0,75 Urethan pro Kilogramm Körpergewicht einem 2100 g schweren Kaninchen subcutan gegeben, 10 Min. darauf 0,09 Chloralhydrat. Narcose tritt um 10 Uhr 50 Min. ein und dauert 6 Stunden.

Versuch 10.

10 Uhr 45 Min. Morgens bekommt das 2150 g schwere Kaninchen 0,75 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht, 10 Min. darauf werden 0,08 g Chloralhydrat injicirt. 11 Uhr 15 Min. Narcose, Athmung 58. Schluss der Narcose um 5 Uhr. Die Empfindlichkeit bleibt noch einige Zeit herabgesetzt.

Versuch 11.

Einem 1910 g schweren Kaninchen werden um 3 Uhr 0,75 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht injicirt; um 3 Uhr 10 Min. erfolgt die Injection von 0,05 g Chloralhydrat. Nach 20 Min. tritt die Narcose ein, welche $2^3/_4$ Stunden andauert.

Versuch 12.

Gewicht des Kaninchens 2100 g. 4 Uhr 5 Min. Injection von 0,75 Urethan pro Kilogramm Körpergewicht. 4 Uhr 15 Min. Injection von 0,025 Chloralhydrat. 4 Uhr 40 Min. tritt die Narcose ein; sie dauert 2 Stunden.

Versuch 13.

Einem 2000 g schweren Kaninchen werden um 2 Uhr 55 Min. 0,75 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht subcutan verabreicht, 10 Min. darauf 0,01 Chloralhydrat. Schon um 3 Uhr 25 Min. ist die Narcose sehr tief. Cornealreflex fast erloschen. Die Dauer der Narcose beträgt $2^3/_4$ Stunden.

Versuch 14.

Kaninchen 1650 g schwer. 4 Uhr 45 Min. Injection von 0,75 Urethan pro Kilogramm Körpergewicht. 4 Uhr 55 Min. Injection von 0,005 Chloralhydrat. 5 Uhr 15 Min. Eintritt der Narcose. Dieselbe dauert $1^1/_4$ Stunde. In ihrem Verlauf tritt zeitweilig intensives Zittern des Kaninchens auf.

Versuch 15.

Kaninchen 1850 g schwer. 3 Uhr 35 Min. erfolgt die subcutane Injection von 0,75 Urethan pro Kilogramm Körpergewicht. 3 Uhr 45 Min. Injection von 0,001 Chloralhydrat. 4 Uhr sind Krämpfe an den Hinterbeinen zu beobachten. 6 Uhr 10 Min. Schluss der Narcose.

Bei diesen Versuchen blieb die Urethandosis immer dieselbe. Sie betrug 0,75 (ungefähr $^7/_9$ x), stand also der minimal narcotisirenden relativ nahe. Begonnen wurde regelmässig mit der Urethaninjection. Das Urethan hatte eine etwas längere Zeit erfordert um wirken zu können als



das Chloralhydrat. 10 Minuten nach der Urethaninjection wurde Chloralhydrat gegeben. Dabei gingen wir aus von einer Chloralhydratmenge von 0,1 = $^2/_5$ y und verminderten allmählich diese Dosis auf 0,001 = $^2/_{500}$ y, doch wurde auch noch durch diese letzte Menge in Verbindung mit 0,75 Urethan eine schwache Narcose erzielt. Zu bemerken ist, dass die Dauer der Narcosen mit den kleineren Dosen nicht etwa immer abnahm, wie das doch bei Verwendung von einem dieser Medicamente allein regelmässig der Fall gewesen war.

Versuch 16.

An einem 2070 g schweren Kaninchen wird um 6 Uhr 30 Min. eine Injection von 0,5 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht vorgenommen; 6 Uhr 40 Min. folgt die Injection von 0,1 Chloralhydrat. 6 Uhr 55 Min. tiefe Narcose, Athmung 40. Die Narcose dauert 2 Stunden; in ihrem Verlauf treten Krämpfe wie auch in- und experatorischer Stridor auf.

Versuch 17.

Gewicht des Kaninchens 1680 g. 4 Uhr 20 Min. Injection von 0,5 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht. 4 Uhr 30 Min. Injection von 0,08 g Chloralhydrat. Nach 20 Min. tritt die Narcose ein. Respirationsfrequenz 66. Dauer der Narcose 2 Stunden.

Versuch 18.

Einem Kaninchen von 1840 g Körpergewicht wird um 4 Uhr 55 Min. Nachmittags 0,5 Urethan pro Kilogramm Körpergewicht injicirt, 10 Min. später 0,06 Chloralhydrat. Nach 25 Min. tritt die Narcose ein, welche $1^1/_2$ Stunden andauert.

Versuch 19.

Einem 1350 g schweren Kaninchen werden 0,5 g Urethan und 10 Min. darauf 0,05 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht injicirt. Es tritt eine Herabsetzung der Empfindlichkeit und eine gewisse Trägheit der Beweglichkeit auf. Das Thier taumelt. Keine Narcose.

Versuch 20.

Einem Kaninchen wurden 0,5 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht und 10 Min. darauf 0,01 g Chloralhydrat injicirt. Keine Narcose.

Versuch 21.

Injection von 0,5 Urethan pro Kilogramm Körpergewicht und von 0,005 g Chloralhydrat. Ebenfalls keine Narcose.

Bei dieser Versuchsreihe blieb wieder nur die Urethanmenge (0,5 = $^5/_9$ x = ungefähr $^1/_2$ x) constant. Begonnen wurde wie bei der früheren Versuchsreihe mit dem Urethan, und 10 Minuten nachher wurde Chloralhydrat gegeben. 0,06 Chloralhydrat = $^6/_{25}$ y (ungefähr $^1/_4$ y) bewirkten gerade noch eine Narcose, so dass man in diesem Falle sagen könnte $^5/_9$ x + $^1/_4$ y bedeuten die minimal narcotisirende Menge. Die Gründe, weshalb wir noch weiter heruntergegangen sind, trotzdem wir schon mit 0,05 Chloralhydrat keine Narcose mehr erhalten hatten, werden später bei der allgemeinen Besprechung der Resultate erwähnt werden.

Versuch 22.

Kaninchen, 1950 g schwer, erhält 4 Uhr 30 Min. Nachmittags subcutane Injection von 0,2 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht, 10 Min. später In-



jection von 0,5 g Urethan. Einige Minuten nach der zweiten Injection tritt tiefe Narcose ein. Athmungsfrequenz 56. Die Dauer der Narcose beträgt mehr als $3^1/_2$ Stunden, in ihrem Verlauf treten Zuckungen an den hinteren Extremitäten und eine Art von Zwangsbewegungen mit dem Kopf auf.

Versuch 23.

Einem Kaninchen von 1320 g Körpergewicht injicirt man subcutan 3 Uhr 35 Min. Nachmittags 0,2 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht, 3 Uhr 35 Min. Nachm. 0,2 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewibht. 3 Uhr 45 Min. 0,1 g Urèthan. 3 Uhr 50 Min. Eintritt der Narcose. Dauer 2 Stunden.

Versuch 24.

Einem 1900 g schweren Kaninchen werden 3 Uhr 50 Min. Nachmittags 0,2 g Chloralhydrat, 10 Min. später 0,05 Urethan injicirt. 4 Uhr 10 Min. tritt Narcose ein, Schluss derselben 6 Min. 10 Min.

Versuch 25.

Einem 1870 g schweren Kaninchen werden 0,2 g Chloralhydrat und 10 Min. darauf 0,01 Urethan pro Kilogramm Körpergewicht berechnet subcutan injicirt. Die Narcose dauert $1^1/_4$ Stunde.

Versuch 26.

Einem 1820 g schweren Kaninchen wird 0,2 g Chloralhydrat und 10 Min. später 0,008 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht injicirt. 25 Min. nach der zweiten Injection tritt Narcose ein und dauert $1^1/_4$ Stunde.

Versuch 27.

2550 g schweres Kaninchen. 4 Uhr 55 Min. Nachmittags Injection von 0,2 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht. 5 Uhr 5 Min. Injection von 0,007 g Urethan. Keine Narcose.

Versuch 28.

1460 g schweres Kaninchen. 4 Uhr 10 Min. Injection von 0,2 g Chloralhydrat. 4 Uhr 20 Min. Injection von 0,006 Urethan. Keine Narcose.

Versuch 29.

2210 g schweres Kaninchen. 4 Uhr 35 Min. Injection von 0,2 Chloralhydrat. 4 Uhr 45 Min. Injection von 0,005 Urethan. Keine Narcose.

Bei diesen Versuchen blieb die Chloralhydratmenge constant, während mit der Urethanmenge herunter gegangen wurde. Das Urethan kam 10 Minuten nach dem Chloralhydrat zur subcutanen Injection. Die gewählte Chloralhydratmenge betrug $0,2 = {}^4/_5$ y. Mit dieser Menge, die an und für sich keine Narcose gab, konnte noch eine Narcose erzielt werden, wenn die Urethanmenge $0,008 = {}^8/_{900}$, sagen wir rund $^1/_{100}$ x betrug (s. Versuch 26).

Versuch 30.

Einem 1340 schweren Kaninchen wurden 3 Uhr 45 Nachmittags 0,125 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht, 10 Min. darauf 0,5 g Urethan injicirt. Die Narcose beginnt 4 Uhr 20 Min. (Athmung 42) und dauert mehr als 2 Stunden an.

Versuch 31.

Einem 1950 g schweren Kaninchen werden Injectionen von 0,125 g Chloralhydrat und von 0,4 g Urethan gemacht. Die Pause zwischen den Injectionen beträgt 10 Min. Die Narcose dauert $1^1/_4$ Stunde.



Versuch 32.

2700 g schweres Kaninchen. 3 Uhr Injection von 0,125 Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht. 3 Uhr 10 Min. Injection von 0,35 g Urethan. 3 Uhr 40 Min. Beginn der Narcose. 4 Uhr 55 Min. Schluss derselben.

Versuch 33.

Es wird einem 2120 g schweren Kaninchen 3 Uhr 25 Min. Nachmittags 0,125 g Chloralhydrat und 10 Min. darauf 0,3 g Urethan subcutan injicirt. Keine Narcose.

Hier betrug die Chloralhydratmenge 0,125 = $^1/_2$ y. Mit dieser Menge zusammen bewirkte 0,35 Urethan, also etwas mehr als $^1/_3$ x, gerade noch eine Narcose.

Versuch 34.

2830 g schweres Kaninchen. 3 Uhr 20 Min. Nachmittags Injection von 0,107 Chloralhydrat. 3 Uhr 30 Min. Injection von 0,42 Urethan. Die Narcose dauert 55 Minuten.

Versuch 35.

Es wird einem 2600 g schweren Kaninchen 0,4 g Urethan und 10 Min. darauf 0,1 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht subcutan injicirt. Narcose dauert 45 Minuten.

Versuch 36.

2140 g schweres Kaninchen. 5 Uhr 15 Min. Nachmittags Injection von 0,33 g Urethan. 5 Uhr 25 Min. Injection von 0,083 g Chloralhydrat. Keine Narcose.

Wir sehen aus diesen drei Versuchen, dass $^1/_3$ y + $^1/_3$ x keine Narcose giebt, wohl aber $^2/_5$ y + $^2/_5$ x und selbstverständlich dann auch $^3/_7$ y + $^3/_7$ x. Wenn wir mit Rücksicht auf ihre pharmakologischen Wirkungen (jedesmal die minimal narcotisirende Dosis) x = y setzen können, so würden wir bei dieser Combination $^4/_5$ x zu einer narcotisirenden Menge machen, $^2/_3$ x dagegen nicht mehr.

Die nachfolgenden Versuche wurden theils mit Paraldehyd allein, theils mit Paraldehyd und Urethan, bezw. mit Chloralhydrat vorgenommen.

Versuch 37.

Einem 2610 g schweren Kaninchen wird 3 Uhr 50 Min. Nachmittags 0,5 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht subcutan injicirt. Sofort nach der Injection fängt das Kaninchen zu zittern an, taumelnder Gang. 4 Uhr 5 Min. Beginn der Narcose, welche $1^1/_4$ Stunde andauert.

Versuch 38.

2060 g schweres Kaninchen. 4 Uhr 30 Min. Nachmittags Injection von 0,45 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht. Dauer der Narcose $1^3/_4$ Stunden.

Versuch 39.

1990 g schweres Kaninchen. 5 Uhr 20 Min. Nachmittags Injection von 0,43 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht. Narcose tritt nach 15 Minuten ein und dauert 2 Stunden an.

Versuch 40.

Einem 2240 g schweren Kaninchen werden 0,42 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht subcutan injicirt. Dauer der Narcose $1^1/_2$ Stunden.

Versuch 41.

Einem 1890 g schweren Kaninchen wird eine subcutane Injection von 0,4 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht berechnet gemacht. Es tritt keine Narcose ein.



Versuch 42.

Controlversuch zu 41. Das Gleiche.

Versuch 43.

2260 g schweres Kaninchen bekommt subcutan 0,25 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht. Keine Narcose.

Diese Versuche erlauben uns die Dosis 0,42 g Paraldehyd subcutan gegeben als die minimal narcotisirende anzusehen.

Versuch 44.

Kaninchen, 2250 g schwer, bekommt subcutan 4 Uhr 55 Min. Nachmittags 0,3 g Paraldehyd, 10 Min. darauf 0,4 g Urethan. 5 Uhr 20 Min. tritt die Narcose ein und dauert $1^3/_4$ Stunde an.

Versuch 45.

Einem 1840 g schweren Kaninchen werden 0,3 g Paraldehyd und 10 Min. darauf 0,35 g Urethan subcutan injicirt. Narcose dauert 45 Minuten.

Versuch 46.

2210 g schweres Kaninchen. 5 Uhr Nachmittags Injection von 0,3 g Paraldehyd, nach einem 10 Minuten langen Intervall Injection von 0,3 g Urethan. Es tritt keine Narcose ein.

Wir wählten bei diesen 3 Versuchen die Dosis 0,3 g Paraldehyd als Ausgangspunkt und gaben Urethandosen in absteigenden Quantitäten 10 Minuten nachher.

0,3 g Paraldehyd $= {}^3/_4$ p + 0,35 g Urethan = etwas mehr als $^1/_3$ x erzeugten noch eine Narcose, 0,3 g Paraldehyd $= {}^3/_4$ p + 0,3 g Urethan $= {}^1/_3$ x gaben keine Narcose mehr.

Versuch 47.

Einem 2000 g schweren Kaninchen werden 4 Uhr 30 Min. Nachmittags 0,3 g Paraldehyd injicirt, 10 Minuten darauf 0,175 g Chloralhydrat. Die Dauer der Narcose beträgt 3 Stunden.

Versuch 48.

1600 g schweres Kaninchen. 5 Uhr 20 Min. Nachmittags Injection von 0,3 g Paraldehyd. 5 Uhr 30 Min. Injection von 0,15 g Chloralhydrat. Dauer der Narcose $1^3/_4$ Stunde.

Versuch 49.

1980 g schweres Kaninchen. 4 Uhr 30 Min. Nachmittags Injection von 0,3 g Paraldehyd, 10 Min. darauf 0,135 g Chloralhydrat. Dauer der Narcose $1^1/_2$ Stunden.

Versuch 50.

Einem 1150 g schweren Kaninchen werden 3 Uhr 25 Min. Nachmittags 0,3 g Paraldehyd injicirt, 10 Min. darauf 0,125 g Chloralhydrat. Keine Narcose.

Die Dosis Paraldehyd war in diesen Versuchen dieselbe ($^3/_4$ p), dazu kam Chloralhydrat in absteigenden Dosen. $^3/_4$ p + $^1/_2$ y gaben keine Narcose mehr, wohl aber erhielt man eine Narcose, wenn man zu der genannten Paraldehyddosis 0,135 g Chloralhydrat zufügte (etwas mehr als $^1/_2$ y).

Versuch 51.

Kaninchen, 1420 g schwer, erhält 0,75 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht um 4 Uhr 35 Min. Nachmittags. Nach 10 Min. Pause erfolgt eine zweite Injection von 0,1 g Paraldehyd. Die Narcose beginnt nach 20 Min. und dauert $1^3/_4$ Stunden an.



Versuch 52.

Einem 1360 g schweren Kaninchen werden 0,75 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht injicirt, 10 Min. darauf 0,05 g Paraldehyd. Dauer der Narcose 2 Stunden.

Versuch 53.

2330 g schweres Kaninchen. 5 Uhr 15 Min. Injection von 0,75 g Urethan. 5 Uhr 25 Min. Injection von 0,01 g Paraldehyd. Die Narcose dauert $2^1/_2$ Stunden.

Versuch 54.

Einem 2050 g schweren Kaninchen werden 4 Uhr 10 Min. Nachmittags 0,75 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht injicirt. 4 Uhr 20 Min. Injection von 0,005 g Paraldehyd. Die Narcose dauert eine Stunde.

Versuch 55.

Einem 1370 g schweren Kaninchen werden 0,75 g Urethan, 10 Min. darauf 0,002 g Paraldehyd pro Klilogramm Körpergewicht injicirt. Dauer der Narcose 20 Min.

Versuch 56.

1880 g schweres Kaninchen. Injection von 0,75 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht, 10 Min. später Injection von 0,001 g Paraldehyd. Keine Narcose.

In diesen Versuchen gingen wir von einer gleibleibenden Dosis von 0,75 g Urethan aus. Zu dieser hinzugefügt wirkten noch 0,01 g Paraldehyd = $^1/_{42}$ p stark narcotisch.

Versuch 57.

Einem 1260 g schweren Kaninchen werden 4 Uhr 50 Min. Nachmittags 0,2 g Chloralhydrat injicirt. Nach 10 Min. Injection von 0,1 g Paraldehyd. 5 Uhr 20 Min. Beginn der Narcose. 7 Uhr 5 Min. Schluss derselben.

Versuch 58.

Einem 2260 g schweren Kaninchen werden 4 Uhr 50 Min. Nachmittags 0,2 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht berechnet injicirt, 10 Min. darauf erfolgt die Injection von 0,05 g Paraldehyd. Das Thier ist stark benommen, taumelt, aber es tritt doch keine eigentliche Narcose ein.

Versuch 59.

Controlversuch zu 58. 3200 g schweres Kaninchen. Subcutane Injection von 0,2 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht berechnet. Nach 10 Min. folgt die Injection von 0,05 g Paraldehyd. Die Narcose dauert eine Stunde.

Versuch 60.

Kaninchen, 2350 g schwer, erhält subcutan 0,2 g Chloralhydrat und 0,01 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht. Es tritt keine Narcose ein.

Hier war die gleichbleibende Substanz 0,2 g Chloralhydrat = $^4/_5$ y. 0,05 g Paraldehyd = $^5/_{42}$ p dazu gegeben wirkten noch narcotisch, wenn auch nicht regelmässig.

Versuch 61.

Kaninchen, 1450 g schwer. 6 Uhr Nachmittags Injection von 0,35 g Paraldehyd. 6 Uhr 10 Min. 0,05 g Chloralhydrat. Dauer der Narcose $1^1/_4$ Stunde.

Versuch 62.

Kaninchen, 3150 g schwer. 5 Uhr Nachmittags Injection von 0,35 g Paraldehyd. 5 Uhr 10 Min. Injection von 0,01 g Chloralhydrat, beides pro Kilogramm Körpergewicht. Dauer der Narcose $^3/_4$ Stunde.



Versuch 63.

Einem 2150 g schweren Kaninchen werden pro Kilogramm Körpergewicht 0,35 g Paraldehyd injicirt, nach 10 Min. 0,005 g Chloralhydrat. Die Narcose dauert 1 Stunde.

Versuch 64.

Einem 1710 g schweren Kaninchen werden um 9 Uhr 25 Min. Morgens 0,35 g Paraldehyd und 10 Min. darauf 0,0025 g Chloralhydrat injicirt. Die Narcose dauert 45 Minuten.

Versuch 65.

1800 g schweres Kaninchen. 3 Uhr 55 Min. Nachmittags Injection von 0,35 g Paraldehyd. 4 Uhr 5 Min. Injection von 0,001 g Chloralhydrat. 4 Uhr 20 Min. Beginn der Narcose. 4 Uhr 50 Min. Schluss derselben.

Versuch 66.

Einem 1250 g schweren Kaninchen werden 0,35 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht und 10 Min. darauf 0,0009 g Chloralhydrat injicirt. Es tritt keine Narcose ein.

Versuch 67.

Kaninchen, 1250 g schwer. 3 Uhr 20 Min. Nachmittags Injection von 0,35 g Paraldehyd. 3 Uhr 30 Min. Injection von 0,0008 g Chloralhydrat. Ebenfalls keine Narcose.

Wir gingen hier von einer gleichbleibenden Dosis, von 0,35 g Paraldehyd aus, der wir Chloralhydrat folgen liessen. 0,001 g Chloralhydrat = etwas mehr als $^1/_{200}$ y machten die Dosis von 0,35 g Paraldehyd ($^{35}/_{42}$ p) noch narcotisch.

Versuch 68.

Kaninchen, 1820 g schwer, erhält 0,35 g Paraldehyd, nach 10 Min. 0,1 g Urethan subcutan. Nach 15 Min. tritt die Narcose ein, sie dauert $1^1/_2$ Stunden.

Versuch 69.

2640 g schweres Kaninchen. 5 Uhr 30 Min. Nachmittags Injection von 0,35 g Paraldehyd. 5 Uhr 40 Min. Injection von 0,05 g Urethan. 5 Uhr 55 Min. Beginn der Narcose. 8 Uhr 30 Min. Schluss derselben.

Versuch 70.

Kaninchen, 1660 g schwer. 5 Uhr 50 Min. Nachmittags Injection von 0,35 g Paraldehyd. 6 Uhr 0,01 g Urethan. Narcose dauert 40 Min.

Versuch 71.

Kaninchen, 1860 g schwer, erhält 0,35 g Paraldehyd pro Kilogramm Körpergewicht, 10 Min. darauf 0,008 g Urethan subcutan. Die Narcose dauert 20 Minuten.

Versuch 72.

Kaninchen, 1640 g schwer, erhält 0,35 g Paraldehyd und 10 Min. darauf 0,007 g Urethan subcutan. Dauer der Narcose 30 Minuten.

Versuch 73.

Es werden einem 1220 g schweren Kaninchen 0,35 g Paraldehyd und 0,006 g Urethan subcutan injicirt. Benommenheit, aber keine Narcose.

Versuch 74.

2090 g schweres Kaninchen. 4 Uhr 30 Min. Nachmittags Injection von 0,35 g Paraldehyd. 4 Uhr 40 Min. Injection von 0,005 g Urethan. Keine Narcose.

In diesen Versuchen wurde wieder mit der gleichbleibenden Dosis 0,35 Paraldehyd begonnen und Urethan in absteigenden Mengen hinzu-



gefügt. 0,35 Paraldehyd = $^5/_6$ p + 0,007 Urethan = $^1/_{900}$ x gaben noch eine wenn auch kurz dauernde Narcose.

Durch diese Versuche ist festgestellt worden, dass zwei miteinander subcutan gegebene Narcotica der Fettreihe im Allgemeinen keine höhere Wirkung ausüben, als man einer Addition ihrer einzelnen Effecte nach erwarten würde. Wir haben allerdings hier und da eine Verstärkung gefunden, aber immer nur eine geringgradige. Wenn wir N als die minimal narcotisirende Dosis bezeichnen, so können wir etwa sagen: die Verstärkung bewirkte eine Herabsetzung von N auf $^4/_5$ N. $^2/_3$ N gaben keine Narcose mehr. Diese geringfügige Zunahme der narcotischen Wirkung lässt sich aber hinreichend aus der verschieden raschen Resorption der einzelnen Narcotica bei subcutaner Injection erklären. Dadurch entsteht ein Nacheinander der zwei Wirkungen, und Bürgi und Beinaschewitz haben nachgewiesen, dass ein und dieselbe Dosis Narcoticum, wenn sie in zwei Theilen kurz nacheinander gegeben wird, stärker wirkt, als wenn man sie auf einmal giebt.

Diese Thatsache kann uns, wenn wir die verschiedene Resorptionszeit der verschiedenen Narcotica der Fettreihe in Betracht ziehen, die hier und da auftretende Verstärkung zu Genüge erklären. Saradschian, der mit den gleichen Medicamenten bei intravenöser Einfuhr arbeitete und damit das Moment der verschiedenen Resorptionszeit ausschaltete, erhielt niemals auch nur die geringste Verstärkung, sondern immer nur eine glatte Addition der zwei Einzeleffecte.

Von besonderem Interesse ist ferner die Thatsache, dass wenn man die Dosis des einen Narcoticums sehr nah an der minimal narcotisirenden Menge wählte, man von dem anderen Narcoticum nur ganz verschwindend kleine Mengen brauchte, um den narcotischen Effect vollständig zu machen. Man muss wohl annehmen, dass in diesem Fall die Zellen durch die erste Dosis so sehr geschädigt sind, dass nur noch ein kleines Etwas nöthig ist, um sie vollständig zu lähmen, resp. dass so stark vergiftete Zellen dem Eintritt des zweiten Medicaments gar keinen Widerstand mehr entgegensetzen, so dass es vollständig ausgenützt wird. Jedenfalls wird dadurch u. A. auch klar, warum unter Umständen ganz kleine Mengen Arznei genügen können, um eine grosse Wirkung auszulösen. Bürgi hat in seinen Anfangs erwähnten Arbeiten schon auf diese Verhältnisse hingewiesen.

Im Ganzen ist durch meine Arbeit, sowie durch die gleichzeitig vorgenommenen Untersuchungen Saradschian's, die Hypothese Bürgi's, dass zwei Narcotica sich in ihrer Wirkung nur dann verstärken, wenn sie einen verschiedenen Zellrecepitor haben, stark gestützt worden. Die Narcotica der Fettreihe, welche nach der Meiyer-Overton'schen Theorie als Vorbedingung ihrer Wirkung die Löslichkeit in der lipoiden Substanz des Centralnervensystems haben, zeigen bei gleichzeitiger Verwendung nur eine Addition ihrer Einzelwirkungen.



XXXIV.

Aus dem med.-chem. und pharmakol. Institut der Universität Bern
(Director: Prof. Dr. Emil Bürgi).

Ueber die Beeinflussung der Wirkung narcotischer Medicamente durch Antipyretica.

Von

Sophie Lomonosoff aus Kijew.

Bürgi und seine Schüler haben nachgewiesen, dass bei der gleichzeitigen Verwendung zweier verschiedener Narcotica die einzelnen narcotischen Effecte sich nicht nur addiren, sondern in ungeahnter Weise verstärken. Weitere Untersuchungen zeigten dann, dass eine solche Vermehrung der Narcosewirkung nur erfolgt, wenn die Medicamente verschiedenen Arzneigruppen, denen verschiedene Zellreptoren, allgemeiner gesagt Angriffspunkte, entsprechen, entstammen. Zwei Narcotica, die z. B. beide zu den Narcotica der Fettreihe gehören, addiren sich entweder bloss, oder zeigen dann doch eine sehr geringe Verstärkung ihrer Einzelwirkung. Es schien nun von besonderem Interesse, nachzuforschen, ob die Arzneimittel der Antipyreticagruppe die Wirkungen eigentlicher Narcotica zu verstärken im Stande seien und in welchem Grade. Die Antipyretica gelten ja als eine Art von Narcotica, die, wenn wir vom Chinin absehen, vermöge ihrer stärkeren Verwandtschaft zu gewissen Theilen des Centralnervensystems in erster Linie das Wärmeregulationscentrum beruhigen und die Wärmeabgabe vermehren, unter Umständen aber auch eine Allgemeinnarcose hervorrufen können und wegen dieser Eigenschaft als Antineuralgica ausgedehnte Verwendung finden. Ob ihnen als Narcotica die gleichen Angriffspunkte zukommen wie anderen eigentlichen Narcotica, kann a priori nicht sicher entschieden werden. Overton macht allerdings wahrscheinlich, dass sie wie die Narcotica der Fettreihe in Folge ihrer Lipoidlöslichkeit narcotisch wirken.

Wir haben mit einer Untersuchung des Lactophenins begonnen und lassen hier die Resultate folgen:

Versuch 1. Ein 1850 g schweres Kaninchen erhielt Nachmittags 3 Uhr 0,01 g Morph. hydr. pro Kilogramm Körpergewicht. Nach 15 Min. sitzt das Thier ruhig im Käfig, nimmt keine Nahrung zu sich, reagirt aber auf Stiche und lässt sich nicht auf den Rücken oder auf die Seite legen. Dieser Zustand dauert 2 Stunden. Nachher nimmt das Thier wieder Nahrung zu sich und bewegt sich im Käfig.

Versuch 2. Parallelversuch zu 1, ähnliche Erscheinungen.

Versuch 3. 0,015 Morph. hydr. pro Kilogramm Körpergewicht, ähnliches Verhalten wie 1 und 2.

Versuch 4. 0,02 Morph. hydr. Die Reaction auf Stiche nach 15 Min. gering, aber nie ganz aufgehoben. Keine Annahme abnormer Stellungen.

Versuch 5. Parallelversuch zu 4. Aehnliche Erscheinungen.

Versuch 6. Kaninchen, 1940 g schwer, bekam 9 Uhr 30 Min. Vormittags 0,025 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht. 9 Uhr 40 Min. liegt das Thier platt auf dem Bauch, reagirt aber auf Stiche und lässt sich nicht auf den Rücken legen. 9 Uhr 50 Min liegt es in derselben Lage, reagirt nicht auf Stiche und lässt sich ab und zu eine abnorme Stellung geben. Nach 2 Stunden fängt es an sich zu erholen.

Diese ersten Versuche mit Morphium allein dienten dazu, die minimal narcotisirende Morphiumdosis festzustellen. Nach den Untersuchungen von Hauckold und Lindemann betrug sie 0,02 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht. Wir fanden sie etwas höher (0,025). Der Unterschied zwischen den Ergebnissen der genannten Autoren und den meinigen ist dadurch bedingt, dass wir nur ganz ausgesprochene Symptome als eigentlich narcotische ansahen. Ueber diesen Punkt haben sich Bürgi und Saradschian wiederholt des genaueren geäussert, so dass wir hier auf eine Beschreibung der Methodik verzichten können. Auch 0,025 Morphium hydrochloricum pro Kilogramm Körpergewicht hatten keine eigentliche Narcose ergeben.

Versuch 7. Kaninchen, 1810 g schwer, bekam 11 Uhr 5 Min. Vormittags 0,02 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht subcutan und 11 Uhr 15 Min. eine Pravatz-sche Spritze von abfiltrirter 2proc. Lactopheninlösung (nicht pro Kilogramm Körpergewicht). 11 Uhr 50 Min. lässt sich das Thier Rückenlage gefallen, reagirt nicht mehr auf Stechen. 12 Uhr 5 Min. Auf Stechen mit der Nadel steht es auf, ebenso bei Prüfung der Reflexe, lässt sich aber wieder hinlegen. 12 Uhr 10 Min. lässt es sich nicht mehr auf den Rücken legen und bewegt sich im Käfig.

Versuch 8. Kaninchen, 2150 g schwer, bekam 4 Uhr 10 Min. 0,02 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht subcutan und 4 Uhr 20 Min. eine Pravaz'sche Spritze derselben Lactopheninlösung wie in Versuch 7 subcutan. 5 Uhr 5 Min. lässt sich das Thier aut den Rücken legen. Bei Prüfung auf Stiche springt es auf, lässt sich aber wieder hinlegen. 5 Uhr 55 Min. lässt es sich nicht mehr niederlegen. Gegen 7 Uhr erholt es sich vollständig.

Versuch 9. Kaninchen, 1645 g schwer, bekam um 5 Uhr nachmittags 5 ccm derselben Lactopheninlösung subcutan. 5 Uhr 45 Min. wird das Thier etwas ruhiger. 6 Uhr 30 Min. bewegt es sich im Käfig und nimmt Nahrung. Andere Symptome waren nicht aufgetreten.

Versuch 10. Kaninchen, 1179 g schwer, bekam 10 ccm derselben Lactopheninlösung subcutan. Verhielt sich wie 9.

Versuch 11. Kaninchen, 1487 g schwer, bekam 10 Uhr 25 Min. Vormittags 0,02 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht subcutan und 10 Uhr 35 Min. eine halbe Pravaz'sche Spritze derselben 2proc. Lactopheninlösung subcutan. Nach 50 Min. wird das Thier ruhiger, reagirt schwach auf Stiche, lässt sich keine abnorme Stellung geben. Gegen 12 Uhr erholt es sich vollständig.

Versuch 12. Kaninchen, 1765 g schwer, bekam 4 Uhr 13 Min. Nachmittags 0,01 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht subcutan, und 4 Uhr 23 Min. zwei Pravaz'sche Spritzen derselben 1proc. Lactopheninlösung subcutan. 4 Uhr 35 Min. liegt das Thier ausgestreckt auf dem Bauch, reagirt schwach auf Stiche, lässt sich aber nicht auf den Rücken legen; von 5 Uhr 15 Min. an völlige Erholung.



In diesen Versuchen wurde theils Morphium und Lactophenin allein, theils wurden beide Substanzen zusammen gegeben. Wir hatten durch einen heissen wässrigen Auszug eine concentrirte Lactopheninlösung, die wir vor dem Gebrauch kalt werden liessen, hergestellt. 1 g dieser Lösung enthielt ungefähr 0,002 Lactophenin. 10 ccm = 0,02 Lactophenin ergaben noch keine vollständige Narcose, und wir haben deshalb verzichtet, die minimal narcotisirende Dosis für das Lactophenin überhaupt zu ermitteln. Wir sahen aber (Versuch 7 und 8), dass eine Spritze = 0,002 im Stande ist, 0,02 Morphium zu einer narcotisirenden Dosis zu machen, ja auch schon die halbe Menge zeigte einen deutlichen Einfluss. Dagegen erzielten wir mit 0,01 Morphium und 2 ccm der Lactopheninlösung nur eine halbe Narcose. Wir haben diese Versuche nicht weiter ausgedehnt, weil uns daran gelegen war, mit subcutanen Injectionen zu arbeiten und das Lactophenin sich hierfür wenig eignete. Wir gingen daher zu einer Untersuchung der Combination Morphium-Antipyrin über.

Versuch 13. Kaninchen, 1320 g schwer, bekam 3 Uhr 25 Min. Nachmittags 0,02 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht subcutan und 3 Uhr 35 Min. 0,2 Antipyrin pro Kilogramm Körpergewicht subcutan. 3 Uhr 45 Min. liegt das Thier platt gestreckt auf dem Bauch, lässt sich noch nicht auf den Rücken legen und ist sehr empfindlich gegen Stiche. 4 Uhr 5 Min. lässt es sich auf den Rücken legen. 4 Uhr 25 Min. schon nicht mehr, sitzt aber ruhig da und nimmt keine Nahrung. Gegen 5 Uhr erholt es sich vollständig.

Versuch 14. Kaninchen, 1820 g schwer, bekam 4 Uhr Nachmittags 0,02 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht und 4 Uhr 10 Min. 0,1 Antipyrin pro Kilogramm Körpergewicht, beides subcutan. 4 Uhr 25 Min. liegt es ausgestreckt auf dem Bauch und bleibt so mehr als 2 Stunden liegen. Die Reaction auf Stiche ist herabgesetzt. Nach 2 Stunden tritt Erholung ein.

Versuch 15. Kaninchen, 2100 g schwer, bekam 4 Uhr 15 Min. Nachmittags 0,02 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht und 4 Uhr 25 Min. 0,05 Antipyrin pro Kilogramm Körpergewicht, beides subcutan. 4 Uhr 55 Min. sitzt das Tier ruhig da, lässt sich nicht auf den Rücken legen. Die Reaction auf Stiche ist normal. 7 Uhr Abends gleiches Verhalten.

Versuch 16. Kaninchen, 2100 g schwer, bekam 5 Uhr 40 Min. Nachmittags 0,01 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht und 5 Uhr 50 Min. 0,2 Antipyrin pro Kilogramm Körpergewicht, beides subcutan. 6 Uhr 15 Min lässt sich das Tier auf den Rücken legen. Schmerzempfindung herabgesetzt. 6 Uhr 45 Min. steht es auf und ist nicht mehr hinzulegen.

Versuch 17. Kaninchen, 2560 g schwer, bekam 5 Uhr 45 Min. 0,01 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht und 5 Uhr 55 Min. 0,1 Antipyrin pro Kilogramm Körpergewicht, beides subcutan. 6 Uhr 15 Min. lässt sich das Tier auf den Rücken legen, springt aber bald wieder auf. Schmerzempfindung herabgesetzt. Von 6 Uhr 45 Min. an allmähliche Erholung.

Versuch 18. Kaninchen, 2480 g schwer, bekam 10 Uhr 10 Min. Vormittags 0,01 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht und 10 Uhr 20 Min. 0,05 Antipyrin pro Kilogramm Körpergewicht, beides subcutan. 10 Uhr 30 Min. sitzt das Tier ruhig im Käfig, nimmt keine Nahrung zu sich. Narcotische Symptome dauern etwa 5—10 Min.

Versuch 19. 0,01 Morphium und (10 Min. später) 0,025 Antipyrin. Aehnliche Erscheinungen wie in Versuch 18.

Versuch 20. Ein 1710 g schweres Kaninchen erhält 4 Uhr Nachmittags 1,0 Anti-



pyrin pro Kilogramm Körpergewicht subcutan. 4 Uhr 15 Min. starke Dyspnoe, niemals eigentliche Narcose.

Versuch 21. 0,01 Morphium und (10 Min. später) 0,0125 Antipyrin, nach 30 Min. freiwillige Bauchlage, deutliche Beruhigung, aber keine ausgesprochene Narcose.

Versuch 22. 2,0 Antipyrin pro Kilogramm Körpergewicht, nach einer Viertelstunde Erstickungskrämpfe. Reaction auf Stiche erhalten. Nach 45 Min. Exitus.

Versuch 23. 0,005 Morph. hydrochl. und nach 10 Min. 0,2 Antipyrin. Nach 15 Min. schwache Dyspnoe, die allmählich zunimmt und fast so stark wird wie in Versuch 20 (1,0 Antipyrin allein). Keine Narcose. Nach 3 Stunden vollständige Erholung.

Versuch 24. 0,005 Morphium und nach 10 Min. 0,25 Antipyrin. Das Tier wird ruhiger, hat aber starke Athemnoth. Reagirt auf Stiche. Die Athemnoth wird heftiger, dennoch vollständige Erholung.

Versuch 25. 0,005 Morphium und 10 Min. später 0,3 Antipyrin. Nach weiteren 10 Min. starke Dyspnoe. Nach 1 Std. 10 Min. wird Rückenlage angenommen. Schmerzempfindung nicht völlig aufgehoben. Das Thier liegt da, ohne sich zu bewegen. 10 Min. später springt es auf und erholt sich von da an allmählich ganz.

Versuch 26. 0,005 Morphium und (10 Min. später) 0,4 Antipyrin. Nach 15 Min. Dyspnoe. Nach 40 Min. Annahme der Rückenlage. Schmerzempfindung stark herabgesetzt, aber nicht aufgehoben. $1^1/_4$ Stunde nach der Injection springt das Thier spontan auf, erholt sich von da an allmählich.

Versuch 27. 0,005 Morphium und (10 Min. später) 0,5 Antipyrin. Dyspnoe nach 10 Min. Nach 30 Min. beginnende Narcose wie in Versuch 26. Dauer etwa 2 Stunden. Vollständige Retablirung.

Versuch 28. 0,0025 Morphium und 0,3 Antipyrin. Schwache Dyspnoe nach 25 Min. Einziges Symptom, das etwa 1 Stunde anhält.

Versuch 29. 0,0025 Morphium und 0,4 Antipyrin. Erscheinungen ungefähr wie in Versuch 28.

Versuch 30. 0,0025 Morphium und 0,5 Antipyrin. Erscheinungen wie in Versuch 28 und 29.

Versuch 31. 0,0025 Morphium und 1,0 Antipyrin. Starke Dyspnoe nach 10 Min., gleichzeitig Narcoseerscheinungen. Das Kaninchen lässt sich auf die Seite legen. Schmerzempfindung herabgesetzt. Nach 35 Min. Convulsionen, die rasch vorübergehen. Sensibilität herabgesetzt. Die Krämpfe wiederholen sich noch einige Male, werden aber schwächer. Nach 4 Stunden völlige Erholung.

Versuch 32. 0,0025 Morphium und 0,6 Antipyrin. Dyspnoe nach 15 Minuten. Geringe narcotische Symptome, sonst nichts Besonderes.

Versuch 33. 0,0025 Morphium und 0,8 Antipyrin. Aehnliche Erscheinungen. Unruhiger Schlaf, der etwa 1 Stunde anhält. Herabsetzung der Schmerzempfindung. Dyspnoe.

Aus diesen Versuchen geht in erster Linie hervor, dass man mit Antipyrin allein eine Narcose nicht erzielen konnte. 2,0 Antipyrin (Versuch 22) wirkten durch Lähmung des Athmungs- und Vasomotorencentrums tödtlich und 1,0 Antipyrin erzeugte eine starke Dyspnoe, die mehr als 2 Stunden dauerte, aber keine Narcose. Ging man von einer gleichbleibenden Morphiumdosis von 0,02 aus, so erhielt man durch Hinzufügung von 0,1 Antipyrin gerade noch narcotische Erscheinungen. Betrug die Morphiumdosis 0,01, so war 0,1—0,2 Antipyrin nöthig, um ganz schwache Narcose zu erzeugen[1]). Geringere Quantitäten riefen wohl auch

1) Die Schmerzempfindung war in beiden Fällen stark herabgesetzt, aber nicht ganz aufgehoben.



noch Betäubungszustände hervor, niemals aber eigentliche Narcosen. Wir gingen dann mit der Morphiumdosis noch weiter herunter, zuerst auf 0,005, dann auf 0,0025, und erzielten mit der ersten Quantität noch eine schwache Narcose, wenn wir ihr 0,3 Antipyrin zufügten, mit der zweiten bei einer Combination mit wenigstens 0,6 Antipyrin.

Morphium-Pyramidon-Versuche.

Versuch 34. Kaninchen, 2445 g schwer, bekam 3 Uhr 25 Min. 0,005 Morphium und um 3 Uhr 35 Min. 0,2 Pyramidon pro Kilogramm Körpergewicht, beides subcutan. Um 4 Uhr liegt das Thier ausgestreckt auf dem Bauch, hat starke Dyspnoe, auf den Rücken lässt es sich nicht legen. Um 4 Uhr 5 Min. bekommt das Thier heftige clonische Krämpfe, die rasch vorübergehen, aber bald wiederkehren und dann wieder vorübergehen. Dabei besteht starker Speichelfluss und Zähneknirschen und während der Krämpfe überschlägt sich das Thier nach rückwärts. In den Intervallen zwischen den Krämpfen, welche etwa 5 Min. dauern, lässt sich das Thier auf den Rücken legen. Die Krämpfe dauern zwei Tage an. Am Ende des zweiten Tages beruhigt sich das Thier. Während dieser Zeit verlor es 200 g an Gewicht. Während des Krampfes war die Reaction auf Stiche aufgehoben, Reflexe blieben unverändert.

Versuch 35. Kaninchen, 2180 g schwer, bekam um 9 Uhr 25 Min. Vormittags 0,005 g Morphium und um 9 Uhr 35 Min. 0,1 g Pyramidon pro Kilogramm Körpergewicht, beides subcutan. 9 Uhr 40 Min. bekommt das Thier starke Dyspnoe, welche 2 Stunden dauert, dann aber vorübergeht; es tritt vollständige Erholung ein.

Versuch 36. Kaninchen, 1810 g schwer, bekam 9 Uhr 40 Min. Vormittags 0,2 g Pyramidon pro Kilogramm Körpergewicht subcutan. Um 10 Uhr 15 Min. bekam das Thier starke Dyspnoe und 15 Min. darauf Zittern am ganzen Körper. Gegen 12 Uhr tritt vollständige Erholung ein.

Versuch 37. Kaninchen, 1990 g schwer, bekam 3 Uhr 25 Min. Nachmittags 0,005 g Morphium und 3 Uhr 35 Min. 0,2 g Pyramidon. Beides pro Kilogramm Körpergewicht subcutan. 10 Min. darauf tritt starke Dyspnoe und um 4 Uhr treten gleiche Krämpfe wie im Versuch 34 auf. Die Erholung trat schon am folgenden Tage auf.

Versuch 38. Kaninchen, 1450 g schwer, bekam 4 Uhr 25 Min. Nachmittags 0,4 g Pyramidon pro Kilogramm Körpergewicht subcutan. Um 4 Uhr 45 Min. bekam es dieselben Krämpfe wie in den Versuchen No. 36 und 39. Um 4 Uhr 55 Min. kommen zu den früheren Krämpfen noch Erstickungskrämpfe hinzu. Das Thier schreit laut auf, worauf der Tod erfolgt.

Versuche 38 und 36 haben uns gezeigt, dass wir auch mit dem Pyramidon, wenn wir es für sich allein geben, keine Narcose erzeugen können. 0,4 g wirken tödtlich, 0,2 g stark toxisch, aber nicht narcotisirend. Das Pyramidon hat bei Kaninchen unter Anderem eine starke Dyspnoe und Krämpfe erzeugende Wirkung. Wir waren nicht im Stande, bei einer gleichbleibenden Dosis von 0,005 Morphium durch Zusatz von Pyramidon Narcose zu erzeugen und haben deshalb diese Versuchsreihe abgeschlossen.

Versuche mit Urethan-Antipyrin und Urethan-Pyramidon.

Auf eine detaillirte Wiedergabe dieser Versuche will ich verzichten, um nicht zu ermüden.

Aus den früheren Versuchsreihen wussten wir, dass 1,0 g, besser



gesagt 0,9 g Urethan als die minimal-narcotisirende Dosis für diese Substanz anzusehen ist.

Wir gaben zuerst 0,5 g Urethan und 0,2 g Pyramidon und erhielten eine schwache aber sichere Narcose. Doch war der Schlaf so unruhig, dass wir von nun an niemals mehr Pyramidon für unsere Versuche verwendeten. In einer weiteren Versuchsreihe (Versuch 41—44) gaben wir dann zu einer gleichbleibenden Antipyrinmenge von 0,2 g Urethan in absteigenden Quantitäten. Geringfügige narcotische Symptome erhielten wir auch noch bei einer Zugabe von 0,2 g Urethan, doch handelte es sich um keine wirkliche Narcose mehr. Wir ergänzten diese Versuche noch durch weitere Experimente (Versuche 46, 47, 49, 50 und 52). Aber obwohl uns 0,2 g Antipyrin auch noch mit 0,4, 0,3 und 0,2 g Urethan zusammen narcotische Symptome gab, sahen wir doch, dass die minimal-narcotisirende Menge des Gemisches erst bei 0,2 g Antipyrin + 0,5 g Urethan zu suchen ist. Bei 0,2 g Antipyrin + 0,2 g Urethan entstanden, wie schon gesagt, noch einige schwache Hypnosesymptome (minimal-narcotisirende Dosis nach der früheren Auffassung), verminderte man dann die Urethanmenge noch mehr, so war überhaupt nichts Besonderes mehr wahrnehmbar. Ebenso erloschen die Narcosesymptome, wenn man zu einer gleichbleibenden Dosis von 0,5 g Urethan weniger als 0,2 g Antipyrin zufügte. Vielleicht war noch bei 0,5 g Urethan und 0,15 g Antipyrin etwas weniges zu bemerken. Wir haben nun in dieser Versuchsreihe auch noch die Frage genauer untersucht, ob eventuell ein Unterschied in der Wirkung eintritt, wenn man bald das eine, bald das andere der zwei combinirten Medicamente zuerst injicirt. Das Antipyrin für sich allein gegeben, wirkt rascher toxisch als das Urethan narcotisirend. Es schien daher a priori angezeigt, zuerst das Urethan und dann das Antipyrin zu geben. Wir injicirten im Allgemeinen das Antipyrin zehn Minuten nach dem Urethan und glaubten, dass auf diese Weise die Haupteffecte der beiden Arzneien zusammenfallen würden.

Wir haben dann aber auch das Antipyrin vor dem Urethan gegeben und die Injectionen dabei in verschiedenen Zeiträumen aufeinander folgen lassen. Schliesslich haben wir auch, wenn wir das Urethan zuerst gaben, nachgesehen, ob eventuell zur Erzielung grösserer Narcosen ein anderes als das genannte Intervall von 10 Minuten gewählt werden musste, um den höchsten Effect zu erzielen. Wir haben dabei die folgenden Resultate erhalten:

Versuch	Urethan	Intervall	Antipyrin	Narcose.	
No.	g	Min.	g	Eintritt nach:	Dauer:
41	0,5	10	0,2	5 Min.	3 Stund. 10 Min.
60	0,5	10	0,2	10 „	3 „ 10 „
61	0,5	20	0,2	30 „	2 „ 40 „
62	0,5	30	0,2	20 „	3 „ — „ aber schwache Wirkung
	Antipyrin		Urethan		
46	0,2	10	0,5	10 „	2 Stund. 10 Min.
53 und 58	0,2	20	0,5	30 „	2 „ 35 „
54	0,2	30	0,5		keine Narcose
59	0,2	30	0,5	35 „	— Stund. 55 Min.

Wir sehen aus dieser Versuchsanordnung, dass es nicht sehr viel ausmacht, ob man das Antipyrin oder das Urethan zuerst giebt. Wir konnten nur feststellen, dass wenn man das Antipyrin zuerst giebt und Urethan dann erst nach 30 Minuten folgen lässt, die Wirkung sehr abgeschwächt ist oder sogar fehlt. Es ist ja klar, dass man die Intervalle nicht beliebig verlängern kann, und da das Antipyrin schneller wirkt, als das Urethan, die Intervalle dann, wenn das Antipyrin zuerst gegeben wird, kürzer sein müssen, als bei einem Beginn mit Urethan. Ich habe auch (Versuch 64 und 65) untersucht, wie die Morphium-Antipyrin-Combination wirkt, wenn das Antipyrin nicht wie in den früheren Versuchen nach dem Morphium, sondern vor demselben gegeben wird. Wenn wir 0,02 Morphium und 10 Minuten nachher Antipyrin gegeben hatten, so war 10 Minuten nach der zweiten Injection Benommenheit, 30 Minuten nachher eine Narcose von 20 Minuten Dauer eingetreten. Gaben wir dagegen zuerst Antipyrin und 10 Minuten nachher Morphium, so entstand überhaupt keine Narcose. Aehnliches erhielten wir bei den Dosen 0,2 Antipyrin und 0,01 Morphium. Diese Thatsachen erklären sich leicht, wenn man annimmt, dass die Wirkung des Antipyrins viel rascher eintritt und viel rascher vergeht, als die des Morphiums.

Wenn wir, gestützt auf die vorliegenden Versuche, beurtheilen wollen, ob und in welchem Grade die Antipyretica narcotische Wirkungen anderer Arzneien zu verstärken im Stande sind, so müssen wir jede von unseren Versuchsreihen noch einmal in Kürze gesondert betrachten. Wir haben allerdings von keinem einzelnen Antipyreticum eine eigentliche minimal narcotisirende Menge finden können und die Ausrechnung ist dadurch bedeutend erschwert. Wir sahen, dass 0,02 Lactophenin für sich allein noch nicht narcotisiren, wohl aber wurden 0,02 Morphium $= \frac{4}{5}$ x durch 0,002 Lactophenin narcotisch. Eine Dosis von 0,01 Morphium $= \frac{2}{5}$ x bedurfte zu ihrer Complettirung 0,1 Antipyrin; 0,005 Morphium $= \frac{1}{5}$ x 0,3 und 0,0025 Morphium $= \frac{1}{10}$ x 0,6 Antipyrin. 0,2 Urethan + 0,2 Antipyrin wirkten kaum narcotisch; 0,5 Urethan $= \frac{1}{2}$ x + 0,2 Antipyrin entsprachen der minimal-narcotisirenden Menge.

Zu bemerken ist, dass wir eigentlich mit diesen Combinationen niemals sehr vollständige, schöne Narcosen erhalten haben. Offenbar liegt in der sonstigen Wirkung der Antipyretica ein die Allgemeinnarcose störendes Moment. Aus diesem Grunde ist es auch besonders schwer, zu entscheiden, ob die Combinationen von antipyretischen Medicamenten mit sogenannten eigentlichen Narcoticis zu Potenzirungen der Wirkungen führen. Noch schwieriger wird diese Frage durch den Umstand, dass sich für die Antipyretica, wenn sie für sich allein gegeben werden, eine minimal-narcotisirende Dosis überhaupt nicht ermitteln lässt. Geringe Dosen machen schwache narcotische Symptome, höhere erzeugen ganz andere Vergiftungserscheinungen, die immer mehr in den Vordergrund treten und damit allmählich das Narcosebild verwischen. Sicher kann man mit Hilfe der Combination den Narcoticacharakter der von uns untersuchten Antipyretica, der aus anderen Gründen schon behauptet worden ist, beweisen. Es ist also keine Frage, dass sich die narcotische Kraft der Antipyretica zu derjenigen eines



anderen, eines eigentlichen Narcoticums hinzuaddirt, weniger sicher, ob dabei auch eine Potenzirung der Einzeleffecte zu Stande kommt. Wir haben immerhin gesehen, dass schon ziemlich kleine Dosen von Antipyrin und von Lactophenin kleine, an und für sich unwirksame Mengen eigentlicher Narcotica wirksam machen können. Am auffallendsten schien uns diese Verstärkung bei der Combinaton des Morphiums mit einem Antipyreticum. Da sich aber ein mathematischer Ausdruck für diese Verstärkung nicht finden lässt, weil die minimal-narcotisirende Dosis für das Antipyreticum nicht festgestellt werden kann, lassen sich vorläufig keine bestimmte Angaben darüber, ob einfache Addition oder Potenzirung vorliegt, machen. Jedenfalls ist die Potenzirung, wenn sie überhaupt vorhanden ist, nicht so bedeutend wie in anderen Fällen. So haben wir z. B. für das Scopolamin beim Kaninchen auch keine minimal-narcotisirende Menge angeben können, da das Medicament, für sich allein gegeben, bei diesem Thiere nahezu unwirksam ist; aber die Verstärkung bei seiner Vereinigung mit einem anderen Narcoticum war eine so starke, dass die Potenzirung daraus mit absoluter Sicherheit resultirte. Bei der Combination Morphium-Urethan war die Potenzirung weniger stark aber deutlich und, da für beide Mittel minimal-narcotisirende Mengen festgestellt werden können, auch sicher beweisbar. Nach der Anschauung Bürgi's sollten in unseren Versuchsreihen namentlich bei Combination von Morphium mit antipyretischen Arzneien Potenzirungen zu beobachten sein, während bei Vereinigung von Narcoticis der Fettreihe mit den gleichen Mitteln eventuell in Folge der Identität des Zellreceptors eine abnorme Verstärkung vielleicht nicht zu Stande kommen könnte. Meine Resultate scheinen diese aus den bisherigen Thatsachen abgeleitete Auffassung im Allgemeinen zu bewahrheiten, doch sind sie immerhin nicht eindeutig und zahlreich genug und es wird jedenfalls nothwendig sein, sie noch zu vermehren. Wir werden zu diesem Zweck in erster Linie auch die Antipyretica, die man per os geben muss — leider sind das die meisten —, mit in den Bereich unserer Untersuchungen ziehen müssen, vor Allem auch das Lactophenin, das von allen antipyretischen Arzneien die stärkste narcotische Kraft besitzen soll und das wir nur in sehr kleinen Dosen anwenden konnten, da wir von einer Verabreichung per os absehen wollten. Interessant wird es dann schliesslich sein, zu sehen, ob die eigentlichen Narcotica andererseits auch die temperaturherabsetzenden Eigenschaften der Antipyretica in unerwartet hohem Grade zu vermehren im Stande sind oder nicht.

Für die Praxis lässt sich aus meinen Resultaten bis dahin nur der Schluss ziehen, dass in einer Combination zwischen einem Antipyreticum und einem eigentlichen Narcoticum die dem ersteren innewohnende narcotische Kraft sich wirklich geltend macht. Ueber die Grösse der eintretenden Verstärkung können wir uns noch nicht mit Bestimmtheit aussprechen.

Versuch No.	Morphium	Lactophenin	Dauer der Narcose
1.	0,01	—	Keine Narcose.
2.	0,01	—	Keine Narcose.
3.	0,015	—	Keine Narcose.
4.	0,02	—	Halbe Narcose.



Versuch No.	Morphium	Lactophenin	Dauer der Narcose
5.	0,02	—	Halbe Narcose.
6.	0,025	—	Halbe Narcose.
7.	0,02	1 Pravaz'sche Spritze 1 proc. Lactopheninlösung	20 Min.
8.	0,02	1 Pravaz'sche Spritze derselben Lösung	50 Min.
9.	—	5 ccm derselben Lösung	Keine Narcose.
10.	—	10 ccm derselben Lösung	Keine Narcose.
11.	0,02	$^1/_2$ Pravaz'sche Spritze derselben Lösung	Halbe Narcose.

Versuch No.	Morphium	Antipyrin	Dauer der Narcose
13.	0,02	0,2	20 Minuten.
14.	0,02	0,1	Benommenheit, aber keine Narcose.
15.	0,02	0,05	Keine Narcose.
16.	0,01	0,2	10 Minuten.
17.	0,01	0,1	30 Minuten.
18.	0,01	0,05	Keine Narcose.
19.	0,01	0,025	Keine Narcose.
20.	—	1,0	Keine Narcose.
21.	0,01	0,0125	Benommenheit, aber keine Narcose.
22.	—	2,0	Tod nach $^1/_2$ Stunde
23.	0,005	0,2	Keine Narcose.
24.	0,005	0,25	Keine Narcose.
25.	0,005	0,3	10 Minuten.
26.	0,005	0,4	30 Minuten.
27.	0,005	0,5	1 Stunde 30 Minuten.
28.	0,0025	0,3	Keine Narcose.
29.	0,0025	0,4	Keine Narcose.
30.	0,0025	0,5	Keine Narcose.
31.	0,0025	1,0	—
32.	0,0025	0,6	45 Minuten.
33.	0,0025	0,8	1 Stunde.

Versuch No.	Antipyrin	Morphium	Dauer der Narcose
63.	0,2	0,02	Keine Narcose.
64.	0,2	0,01	Keine Narcose.

Versuch No.	Morphium	Pyramidon	Dauer der Narcose
34.	0,005	0,2	Keine Narcose, Krämpfe während 2 Tage.
35.	0,005	0,1	Keine Narcose, Betäubung während 2 Std.
36.	—	0,2	Keine Narcose, nur Aufregung.
37.	0,005	0,2	Dasselbe wie in Versuch 34.
38.	—	0,4	Nach 30 Minuten Tod.

Versuch No.	Urethan	Pyramidon	Dauer der Narcose
40.	0,5	0,2	35 Minuten (schwach).

Versuch No.	Urethan	Intervall	Antipyrin	Dauer der Narcose
41.	0,5	10 Min.	0,2	3 Std. 10 Min.
42.	0,4	10 Min.	0,2	2 Std. Keine rechte Narcose.
43.	0,3	10 Min.	0,2	35 Min. Keine rechte Narcose.
44.	0,2	10 Min.	0,2	25 Min. Keine rechte Narcose.
45.	0,5	10 Min.	0,15	2 Std. 10 Min. Keine rechte Narcose.
47.	0,1	10 Min.	0,2	Keine Narcose.
48.	0,5	10 Min.	0,1	Keine Narcose.
50.	0,15	10 Min.	0,2	Keine Narcose.
51.	0,5	10 Min.	0,05	Keine Narcose.
56.	0,5	10 Min.	0,025	Keine Narcose.
60.	0,5	10 Min.	0,2	3 Stunden 10 Minuten.
61.	0,5	20 Min.	0,2	2 Stunden 40 Minuten.
62.	0,5	30 Min.	0,2	3 Stunden.

Versuch No.	Antipyrin	Intervall	Urethan	Dauer der Narcose
46.	0,2	10 Min.	0,5	2 Stunden 10 Minuten.
49.	0,2	10 Min.	0,4	? 2 Stunden.
52.	0,2	10 Min.	0,3	? 1 Stunde 20 Minuten.
53.	0,2	20 Min.	0,5	2 Stunden 35 Minuten.



Versuch No.	Antipyrin	Intervall	Urethan	Dauer der Narcose
54.	0,2	30 Min.	0,5	Keine Narcose.
55.	0,2	10 Min.	0,25	Keine Narcose.
57.	0,2	10 Min.	0,5	3 Stunden.
58.	0,2	20 Min.	0,5	2 Stunden 30 Minuten.
59.	0,2	30 Min.	0,5	55 Minuten.

Literaturübersicht.

1. Bürgi, E., Die Wirkung von Narcoticacombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. No. 1 u. 2.
2. Derselbe, Allgemeine Bemerkungen etc. Diese Zeitschrift.
3. Hauckold, E., Ueber die Beeinflussung von Narcoticis durch Scopolamin. Diese Zeitschrift. Bd. 7.
4. Katzenelson, Ueber die Wirkung gleichzeitig gegebener Narcotica der Fettreihe. Diese Zeitschrift.
5. Lindemann, F., Versuche über die Morphium-Urethannarcose. Diese Zeitschrift. Bd. 7.
6. Overton, E., Studien über die Narcose. Jena 1901. Fischer's Verlag.
7. Saradschian, Ueber die Wirkung gleichzeitig gegebener Narcotica der Fettreihe bei intravenöser Injection. Diese Zeitschrift.
8. v. Zeelen, Ueber die Wirkung combinirter Opiumalkaloide. Diese Zeitschrift.



XXXV.

Aus dem med.-chem. und pharmakol. Institut der Universität Bern
(Director: Prof. Dr. Emil Bürgi).

Weitere Untersuchungen über die Wirkungen von Narcotica-Antipyretica-Combinationen.

R

Von

Roman Herzenberg aus Riga.

Nachdem die auf Anregung Bürgi's[1]) entstandenen Untersuchungen über die Wirkungen combinirter Narcotica ergeben hatten, dass zwei Narcotica sich in ihrer Wirkung namentlich dann verstärken, wenn sie zu zwei verschiedenen Zellreceptoren Verwandtschaft haben, lag es nahe, zu untersuchen, wie sich die bekannte narcotische Wirkung gewisser Antipyretica in der Vereinigung mit eigentlichen narcotischen Medicamenten verhält. S. Lomonosow[2]) hatte denn auch mit einer Untersuchung dieser Verhältnisse begonnen und gefunden, dass sich mit relativ kleinen Antipyrin-Mengen in Combination mit kleinen Dosen eigentlicher Narcotica starke narcotische Wirkungen erzielen lassen. Aehnliches fand sie auch bei der Combination Lactophenin-Morphium, während sie bei der Verwendung von Pyramidon zu keinen sicheren Ergebnissen kommen konnte. Sie hat ausschliesslich mit subcutanen Injectionen gearbeitet. Da nun aber eine Reihe von antipyretischen Medicamenten unlöslich oder doch ungemein schwer löslich ist, griff ich das Thema wieder auf, um die Frage der narcotischen Wirkungen von antipyretischen Medicamenten und der durch sie bewirkten Verstärkungen von anderen Narcosewirkungen durch Einfuhr verschiedener Antipyretica per os zu erledigen.

Zur Untersuchung sollten namentlich das Phenacetin und das Lactophenin gelangen, da diesen Substanzen und namentlich dem Lactophenin die stärksten narcotischen Eigenschaften unter den Antipyretica zugeschrieben werden. S. Lomonosow hatte von diesen zwei Mitteln nur das Lactophenin in den Bereich ihrer Untersuchungen gezogen, aber auch dieses nur in ganz kleinen Dosen in Wasser gelöst subcutan geben können. Die von mir verwendete Methode war die auf

1) Bürgi, Emil, Die Wirkung von Narcotica-Combinationen. Deutsche med. Wochenschr. No. 1, 2. 1910.

2) S. Lomonosow, Ueber die Beeinflussung narcotischer Medicamente durch Antipyretica. Diese Zeitschr.



dem Pharmakologischen Institute in Bern allgemein übliche, die einer näheren Schilderung nun nicht mehr bedarf. Ich bemerke nur, dass auch ich ausschliesslich mit Kaninchen experimentirt habe und lasse hier gleich die Versuchsprotocolle folgen:

Versuche 1—4, dazu Versuch 23.

Versuch 1. 1/2 g Phenacetin pro Kilogramm per os, mittelst Magensonde in Emulsio oleosa verabfolgt. Athmung vor dem Versuch ca. 120 in der Minute, nach 30 Min. 180. Thier etwas benommen. Puls 170. Nach 40 Min. wird die Athmung regelmässig und langsam 60—80 pro Min. Puls 250 pro Min. Nach 50 Min. Puls auf 120 pro Min. reducirt.

Versuch 2. 1 g Phenac. pro Kilogramm auf dieselbe Art wie in Versuch 1 verabfolgt. Vor dem Versuche Athmung 80, Puls 80—90 pro Min. Nach 10 Min. Athmung ca. 60, Puls ca. 120 pro Min. Nach 20 Min. Athmung sowie Pulse, unverändert. Nach 60 Min. Athmung ca. 45 pro Min. Thier reagirt auf die schwächste Berührung, scheint eher erregt als benommen; erholt sich vollständig.

Versuch 3. 2 g Phenacetin pro Kilogramm. Nach 65 Min. Thier munter, Athmung jedoch auf 28 pro Min. herabgesetzt. Keine Narcose.

Versuch 23. 2,5 g Phenac. pro Kilogramm. Keine Narkose.

Versuch 4. 3,0 g Phenac. pro Kilogramm. Athmung nach der Verabfolgung auf ca. 160 pro Min. gesteigert, Thier sehr unruhig, auf Stechen sehr empfindlich. Nach 25 Min. ist das Thier auf kurze Zeit auf die Seite zu legen, dann springt es jedoch plötzlich auf. Nach 30 Min. ist die Athmung auf 80 pro Min. reducirt; Thier lässt sich leicht auf die Seite legen, springt aber doch nach einiger Zeit wieder auf. Pupillar-Reflex vorhanden, Sensibilität vermindert, aber doch noch vorhanden. Hier und da unfreiwillige Streckung der Hinterbeine. Dieselben werden nur auf heftiges Stechen angezogen. Die Vorderbeine werden in Flexionsstellung unter dem Thorax gehalten. Nach ca. 40 Min. liegt das Thier gestreckt da. Die Hinterbeine scheinen gar nicht mehr vom Thiere beherrscht zu werden, wohl aber die Vorderbeine. Die Anästhesie ist nirgends eine absolute. Nach ca. 45 Min. lässt sich das Thier ganz ohne Widerstand auf die Seite legen. Reflex der Pupillen ist schwach, schwache krampfhafte Zuckungen durchziehen den Körper. Dieser Zustand der Narkose hält ca. 15 Min. an, wonach die Symptome wieder schwinden. Nach der Narcose ca. 60 Athmungen pro Minute.

Diese Versuche zeigten deutlich, dass erst mit einer Dosis von 3,0 g Phenacetin pro Kilogramm Körpergewicht, per os gegeben, deutliche Narcoseerscheinungen zu erzielen sind. Die Anästhesie war allerdings nicht eine vollständige. Die anderen Symptome waren aber so ausgesprochen, dass wir die Dosis 3,0 pro Kilogramm als die minimal-narcotisirende ansehen können.

Versuche 5—10.

Versuch 5. 1,5 g Phenac. + 0,01 Morphium subcutan 30 Min. später. Schon 7 Min. nach der Morphium-Injection scheint das Thier matt; es streckt sich, liegt ruhig dabei auf der Seite und wird erst durch lebhaftes Stechen zum plötzlichen Aufspringen bewegt. Kein deutlicher Lichtreflex, Cornealreflex aufgehoben. Schon 5 Min. später nimmt das Thier nicht mehr Seitenlage an, die Vorder- und Hinterbeine bleiben noch eine Zeit lang gestreckt.

Versuch 6. 1,5 g Phenac. + 0,005 Morph. pro Kilogramm subcutan. Auch dieses Thier erhält das Morphium 30 Min. nach dem Penac. 10 Min. später lässt sich



das Kaninchen auf die Seite legen, aus der es sich auch bei schwerem Druck nicht leicht erhebt. Die Vorderbeine scheinen mehr gelähmt als die Hinterbeine. Stichempfindung bleibt erhalten.

Versuch 7. 1,5 Phenac. pro Kilogramm, nach 30 Min. 0,0075 g Morph. subcutan. Vor dem Versuche Thier ca. 120 Athmungen pro Min., 10 Min. nach der Phenac.-Verabfolgung ist die Athmung auf 90 reduoirt, nach 20 Min. Athmung = 80 pro Min. Nach der subcutanen Morphiuminjection steigt die Athmung wieder auf über 100 pro Min., um nach weiteren 20 Min. wieder auf 60 pro Min. zu sinken. Das Thier liegt ruhig da, reagirt aber deutlich auf die kleinsten Berührungen. Pupillarreflex vorhanden. 35 Min. nach der Morphium-Injection: Thier sitzt mit nach vorn vorgefallenem Kopfe ruhig da, die Druckempfindung ist auf ein Minimum herabgesetzt, die Vorderbeine rutschen hier und da etwas aus. Im Allgemeinen aber ist das Thier, trotzdem es etwas mehr Morphium bekommen hat als Versuchsthier 6, relativ munterer als jenes. Auch reagirt es viel stärker auf alle Eingriffe als Thier 6. Das Thier lässt sich auch nicht in abnorme Stellungen bringen.

Versuch 8. 1,5 g Phenac. + 0,01 g Morphium subcutan nach 30 Min. Vor der Phenacetinverabfolgung Athmung ca. 120 pro Min. Nach 25 Min. Athmung unverändert. 10 Min. nach der Morphiuminjection lässt sich das Thier auf die Seite legen, die Reflexe sind fast aufgehoben, es scheint keine Druck- sowie Stichempfindung mehr vorhanden zu sein. Athmung auf 60—70 pro Min. reducirt. Hin und wieder leichte clonische Zuckungen. Nach ca. 30 Min. ist eigentliche Narcose da. Das Thier lässt sich widerstandslos in beliebige Stellungen bringen. Hie und da macht das Thier auf heftiges Stechen, Anfassen oder Erschüttern doch mühsame Versuche sich aufzurichten, fällt aber regelmässig wieder um. 0,01 g Morphium subcutan + 1,5 g Phenacetin per os können sicher als minimal narcotisirende Dosis angesehen werden. — 40 Min. nach der Morphiuminjection Athmung auf ca. 40 pro Min. reducirt. Thier liegt in Narcose mit gestreckten Extremitäten, wobei wieder zuerst die vorderen Extremitäten befallen wurden. Die Generalisation der Narcose greift immer mehr um sich, das Thier wird immer hilfloser, es erfolgt eine 1,5 Stunden dauernde tiefe und ruhige Narcose.

Versuch 9. 0,01 g Morphium subcutan + 1 g Phenacetin per os. Athmung vor dem Versuche ca. 120 pro Min. In 30 Min. ist die Athmung durch die Wirkung des Phenacetins auf ca. 60 pro Min. reducirt. 15 Min. nach der Morphiuminjection Athmung auf ca. 40 reducirt. Thier liegt etwas benommen da, reagirt aber auf Reize, beruhigt sich nach 35 Min. noch mehr, wird sehr matt, reagirt aber immer noch prompt. Keine Narcose.

Versuch 10. 1,5 g Phenacetin per os + 0,005 g Morphium subcutan (schon nach 15 Min.). Vor Beginn des Versuchs Athmung ca. 120 pro Min. 15 Min. nach der Morphiuminjection ist die Athmung auf ca. 40 pro Min. reducirt. Thier liegt etwas benommen da, reagirt aber noch energisch; es lässt sich zwar auf die Seite legen, springt aber bei leisester Berührung wieder auf.

Diese Versuche sollten die pharmakologische Kraft der Morphium-Phenacetin-Combination darlegen. Das Morphium wurde ausser im Versuche 10 immer 30 Min. nach dem Phenacetin gegeben. Es zeigte sich, dass erst bei 1,5 g Phenacetin + 0,01 g Morphium die minimal narcotisirende Dosis erreicht war. Da wir 3,0 g als die minimal narcotisirende Dosis für Phenacetin gefunden haben und etwa 0,03 g als die minimal narcotisirende Dosis für Morphium angesehen werden kann, sehen wir, dass durch die Vereinigung der zwei Medicamente eine geringe über der einfachen Addition liegende Verstärkung der Wirkung zu Stande gekommen ist. 1,0 g Phenacetin + 0,01 Morphium, ebenso wie 1,5 g



Phenacetin + 0,0075 g Morphium gaben keine sichere Narcose mehr. Ebenso erhellt aus Versuch 10, dass man die Narcose nicht wesentlich verändert, wenn man das Morphium 15 Min. statt 30 Min. nach dem Phenacetin folgen lässt. Zu bemerken ist aber ausserdem, dass 3 g Phenacetin allein auch keine richtige Narcose hervorriefen. Die Combination 1,5 g Phenacetin + 0,01 g Morphium war entschieden wirksamer. Daraus folgt, dass die Combination eine immerhin über einem einfachen Additionsergebnis liegende Verstärkung verursacht hat.

Versuche mit Phenacetin und Urethan.

Versuche 11, 12, 13.

Versuch 11. 1,5 g Phenacetin per os + 0,5 g Urethan (subcutan nach einer halben Stunde). Das Thier hat 15 Min. nach der Phenacetinverabfolgung ca. 150 Pulse pro Min. 12 Min. nach der Urethaninjection lässt sich das Thier auf die Seite legen. Pupillenreflex schwach, Cornealreflex erhalten. Die Athmung ist auf ca. 40 pro Min. reducirt. Thier bleibt lange ruhig auf der Seite liegen, springt aber bei Berührung rasch auf, kann dabei kaum noch gehen. Nach ca. 20 Min. befindet sich das Thier in tiefer Narcose, welche ca. 20 Min. andauert. Dann erwacht das Thier, verbleibt aber noch lange in betäubtem Zustande.

Versuch 12. 1,5 g Phenacetin + 0,5 g Urethan nach 45 Min. subcutan injicirt, gleiches Resultat.

Versuch 13. 1,5 g Phenacetin + 0,5 g Urethan nach 15 Min. subcutan injicirt. Erst nach 60 Min. erfolgt eine sehr schwache Narcose.

Bei diesen Versuchen habe ich immer 1,5 g Phenacetin und 0,5 g Urethan = $^1/_2$ N_p + $^1/_2$ N_u gegeben, aber die zwei Injectionen in verschiedenen Intervallen aufeinander folgen lassen. Am stärksten war die Wirkung, wenn das Intervall 30 oder 35 Min. betrug, am schwächsten bei einem Intervall von 15 Min., doch waren die Unterschiede überhaupt nicht beträchtlich.

Versuche 14, 15. (Lactophenin allein.)

Versuch 14. 2 g Lactophenin pro Kilogramm. Thier liegt ganz gestreckt da, reagirt aber noch deutlich auf äussere Reize. Die Athmung ist auf ca. 30 reducirt. Nach einer Stunde ist dieser Zustand unverändert, Thier liegt noch immer da, macht aber gelegentlich Abwehrbewegungen.

Versuch 15. Per os 2,5 g Lactophenin pro Kilogramm. Schon in 5 Min. wird das Thier matt. Nach 7 Min. sind die Pupillar- sowie Capillarreflexe erloschen, die Sensibilität ganz aufgehoben. Thier liegt auf der Seite, dann setzen zuerst clonische Krämpfe der Hinterbeine, nachher der Vorderbeine ein. Darauf folgt eine ausgesprochene Nackenstarre, worauf clonische Krämpfe beider Extremitäten folgen. Das Thier überschlägt sich im Käfig. Sensibilität noch nicht ganz erloschen. Die Athmung ist sehr frequent und angestrengt, geht aber allmählich in ruhiges, tiefes Athmen, 60 pro Min., über; dann wird die Narcose ruhig und tief, die Athmung regelmässig und die Krämpfe der Extremitäten sowie die des Nackens (der Musculatur desselben) gehen allmählich zurück. Nach mehreren Stunden tritt Exitus ein.

Diese zwei Versuche zeigen uns, dass erst bei 2,5 g Lactophenin pro Kilogramm Körpergewicht Narcose, aber auch Exitus eintritt.

Versuche 16, 17, 18. (Lactophenin + Urethan.)

Versuch 16. 1,25 g Lactophenin + nach 30 Min. 0,3 g Urethan subcutan. 30 Min. nach der Lactopheninverabfolgung: 90 Pulse, 60 Athmungen pro Minute.



30 Min. nach der Urethanverabfolgung; Die Athmung geht auf 50 herunter, Puls 80 pro Min. Thier wird etwas benommen, von einer Narcose aber ist keine Rede.

Versuch 17. 1,25 g Lactophenin + nach einer halben Stunde 0,4 g Urethan. Starke Herabsetzung der Athmung nach ca. 25 Min. Auch die Sensibilität ist stark vermindert. Die Pupillarreflexe sind unverändert. Die Abwehrbewegungen des Thieres sind langsam und ungeschickt. Puls schwankt zwischen 120 und 130 pro Minute.

Versuch 18. 1,25 g Lactophenin + 0,5 g Urethan pro Kilogramm subcutan. Leichte oberflächliche Narcose. Bei 1,5 g Phenacetin + 0,5 g Urethan war die Narcose stärker. Erst bei 1,25 g Lactophenin + 0,5 g Urethan ist Narcose aufgetreten. Wir haben also keine Verstärkung constatiren können, die über dem einfachen Additionsergebniss lag.

Versuche mit Lactophenin + Morphium.

Versuch 19. 1,25 g Lactophenin + nach 30 Min. 0,01 g Morphium pro Kilogramm subcutan. Nach 20 Min. tritt eine nur oberflächliche Narcose ein, welche aber sehr lange anhält. Wird das Thier berührt, so wendet es den Kopf, um ihn wieder auf die andere Seite fallen zu lassen. Thier liegt ermattet ausgestreckt da.

Wir erhielten hier mit der Hälfte der minimal narcotisirenden Dosis von Lactophenin und mit einer Morphiumdosis, die etwas weniger als die Hälfte der minimal narcotisirenden betrug, auch keine tiefe Narcose mehr, können aber sagen, dass die Wirkung doch entschieden etwas stärker war als bei der Urethancombination.

Versuche mit Phenacetin + Lactophenin.

Versuche 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27.

Versuch 20. 1,5 g Phenacetin + 1,25 g Lactophenin. Schon nach 10 Min. starke Narcose. Augenreflexe noch vorhanden. Nur auf ganz starkes Stechen wird vom Thier mit reflectorischem Zurückziehen der Extremitäten reagirt. Nach 15 Min. springt das Thier plötzlich aus tiefem Schlaf empor, es setzen clonische Krämpfe ein, welche höchstens eine Minute andauern. Diese Zuckungen gehen in tonische Krämpfe der Extremitäten über. Ganz besonders ausgesprochen ist die Nackenstarre: den Kopf ganz an den Rücken herangezogen liegt das Thier in tetanusähnlichem Krampf da. Die Athmung beträgt 120 pro Minute. Bei allmählich abnehmendem Puls Exitus nach 2 Stunden.

Versuch 21. 1 g Phenacetin + 0,84 g Lactophenin = $^1/_3$ der minimal narcotisirenden Dosen. Thier wird allmählich ruhiger. Die regelmässigen Athmungen werden hier und da von krampfhaften Zuckungen unterbrochen. Nach ca. 25 Min. ist noch keine Narcose eingetreten, wenngleich das Thier bedeutend ruhiger geworden ist. Das Thier fröstelt. Nach ca. 35 Min. lässt es sich auf die Seite legen, ist aber doch noch durch Geräusche zum Aufspringen zu bringen. Pupillarreflex schwach, Sensibilität ebenfalls. Das ganze Bild gleicht nicht dem einer Narcose, eher dem einer starken Betäubung. Das Thier macht eigenthümliche Rotationsbewegungen mit dem Kopfe. Nach ca. 80 Minuten beginnen kurzdauernde Krämpfe, welche im Uebrigen wie diejenigen des Versuches 20 verlaufen. Auch hier ausgesprochene Nackenstarre. In diesem Zustande sind die Pupillen weit geöffnet und fehlen die Reflexe völlig. Thier kommt nach 4 Stunden zum Exitus.

Versuch 22. 2,5 g Phenacetin + 0,1 g Lactophenin. Nach 40 Minuten: Thier ist matt, reagirt aber bei stärkerer Berührung. Vollständige Narcose tritt nie ein.

Versuch 23. 2,5 g Phenacetin pro Kilogramm. Keine Narcose. Bestätigung früherer Resultate.

Versuch 24. 2,5 g Phenacetin + 0,2 g Lactophenin. In 25 Min. tiefe Narcose. Athmung ca. 60, Puls zwischen 70—80 pro Min. Leichtes Zittern der vorderen Extremitäten, ungefähr wie bei der reinen Lactopheninnarcose. Pupillarreflexe erloschen, Conjunctivalreflexe schwach. Narcose dauert 4 Stunden.

Versuch 25. 2,0 g Lactophenin + 0,2 g Phenacetin. In 25 Min. tritt absolute Narcose ein. Athmung ca. 60 pro Min. Pupillarreflexe erloschen, Conjunctivalreflexe so gut wie nicht vorhanden. Sensibilität aufgehoben; ganz tief eingestochene Nadel ruft kaum bemerkbare Zuckungen im Thier hervor. Nach ca. 45 Min. tritt Nackenstarre mit Krämpfen ein, wie es für die reine Lactopheninnarcose typisch war. Das Thier macht im Verlauf von 2 Stunden, in diesem Zustande verharrend, Schwimmbewegungen mit den Extremitäten. Nach 6 Stunden tritt Exitus ein.

Versuch 26. 1,5 g Lactophenin + 0,2 g Phenacetin. Keine Narcose.

Versuch 27. 1,75 g Lactophenin + 0,2 g Phenacetin. Keine Narcose.

Wir haben hier durch vielfach variirte Versuche festzustellen gesucht, ob sich zwei Antipyretica der gleichen Gruppe in ihrer narcotischen Wirkung einfach summiren oder nicht. Die minimal narcotisirende Dosis betrug unseren früheren Versuchen nach für Phenacetin 3,0 g, für Lactophenin 2,5 g pro Kilogramm. 1,5 g Phenacetin und 1,25 g Lactophenin erzeugten eine starke Narcose, ausserdem heftige Krämpfe und Exitus nach 2 Stunden. In Versuch 21 erhielt das Thier je $^1/_3$ der minimal narcotisirenden Dosis von jeder Substanz. Es trat keine Narcose ein, dagegen ging auch dieses Thier zu Grunde. Die narcotischen Eigenschaften dieser 2 Substanzen scheinen sich also nur zu addiren. 2,5 g Lactophenin, für sich allein gegeben, hatten auch Exitus bewirkt, 3,0 g Phenacetin dagegen nicht. Die krampferzeugenden Wirkungen der beiden Substanzen scheinen sich also doch etwas mehr als additiv verstärkt zu haben, und diese Wirkung scheint hauptsächlich auf Rechnung des Lactophenins zu kommen. Wir hatten überhaupt unseren Versuchen nach durchaus nicht den Eindruck, dass das Lactophenin weniger leicht Krämpfe und leichter Narcosen erzeugt als das Phenacetin, wie das früher behauptet wurde, im Gegentheil. Um früher gewonnene Resultate zu erweitern und zu erhärten, habe ich dann von der einen Substanz sehr viel (nahezu die minimal narcotisirende Dosis) und von der anderen sehr wenig gegeben. Es wurde nämlich auf dem pharmakologischen Institut in Bern constatirt, dass, wenn man mit der Dosis des einen Arzneimittels nahe an die minimal narcotisirende herangeht, man von dem anderen Medicament nur noch verschwindend kleine Mengen braucht, um den Effect zu completiren. Versuch 23 belehrte uns noch einmal, dass 2,5 g Phenacetin, für sich allein gegeben, keine Narcose machen. Dagegen erhielten wir mit 2,5 g Phenacetin + 0,2 g Lactophenin eine sehr starke Narcose und mit 2,5 g Phenacetin + 0,1 g Lactophenin wenigstens deutliche narcotische Symptome. Ebenso trat mit 2,0 g Lactophenin und 0,2 g Phenacetin Narcose ein. Wenn wir diese Resultate in der hier üblichen Weise mathematisch ausdrücken, so können wir sagen:

2,5 Phenacetin + 0,2 Lactophenin = N also da 3,0 Phen. = N_{Ph}

$^5/_6\, N_{Ph} + {}^2/_{25}\, N_L = N$ und 2,5 Lactoph. = N_L

und



2,0 Lactoph. + 0,2 Phenacetin = N, also
$^4/_5 N_L + ^1/_{15} N_{Ph} = N$
wobei
N_{Ph} = minimal narcotisirender Dosis des Phenacetins,
N_L = " " " " Lactophenins.

Wir fanden also bei dieser Anordnung eine über der Addition der zwei Einzeleffecte liegende Verstärkung, die wir sonst im Allgemeinen vermisst haben. Ich verweise über diesen Punkt auf die von Bürgi gemachten Bemerkungen; er schreibt[1]): „Sonderbar ist aber, dass die verschwindend kleine Menge des einen Narcoticums, die an und für sich nicht eine Spur von Narcose zu machen im Stande ist, hier so deutlich ihre Kraft beweist. Sie wird jedenfalls vollständig ausgenutzt, vielleicht weil sie ganz von der halb gelähmten Zelle aufgenommen wird. Wir können auch sagen, die relativ grosse Menge des einen Narcoticums schädigt die Zelle so sehr, dass nur noch ein ganz minimaler Anstoss nöthig ist, um die totale Lähmung hervorzurufen. Eine solche Verstärkung tritt nicht nur bei Anwendung zweier Narcotica mit verschiedenen Zellreceptoren, sondern auch von Medicamenten der gleichen Gruppe ein."

Combinationen mit Chinin und Citrophen.

Versuche 28—40.

Versuch 28. 0,5 g Urethan + 0,1 g Chinin. — Keine Narcose.

Versuch 29. 0,5 g Urethan + 0,2 g Chinin. Gleich nach der subcutanen Injection wird das Thier sehr unruhig und springt aufgeregt im Käfig hin und her, beruhigt sich aber bald.

Versuch 30. 0,5 g Urethan + 0,3 g Chininum bisulfuricum subcutan. Ergiebt keine Narcose.

Versuch 31. 0,5 g Urethan + 0,5 g Chinin. Erst nach 85 Min. lässt sich das Thier auf die Seite legen, erhebt sich aber nach einiger Zeit wieder. Pupillarreflex schwach vorhanden Thier liegt matt da. Nach 100 Min. tiefe Narcose, welche sehr langsam einsetzt. Nachdem das Thier etwa 10 Min. im narcotischen Schlafe dagelegen, richtet es sich auf.

Versuch 32. 2 g Citrophen — keine narcotische Wirkung.

Versuch 33. 3 g Citrophen — keine Narcose; die Athmung ist auf ca. 50 pro Min. gesunken. Thier sehr viel ruhiger, scheint aber bald wieder munter.

Versuch 34. 0,6 g Chinin + 0,4 g Urethan: Nach ca. 50 Min. hat das Thier ca. 170 Athmungen pro Min., sitzt etwas ermattet da. (Bei den Lactophenin- sowie Phenacetin-Versuchen wurde die Athmung vor Eintritt der Narcose langsam). Nach 90 Min. immer noch frequente Athmung, Thier liegt ganz gestreckt da, sträubt sich aber energisch gegen alle äusseren Eingriffe. Nach 100 Min. Athmung ca. 80 pro Min. Thier liegt in tiefer Narcose auf dem Bauche und hat alle Viere von sich gestreckt. Nach 6 Stunden Exitus.

Versuch 35. 0,5 g Chinin + 0,01 Morphium. Nach 40 Min. wird die Athmung, welche Anfangs ca. 170 pro Min. betrug, sehr langsam, ca. 24 pro Min. Die Inspiration erfolgt sehr tief und langsam, die Exspiration sehr rasch. Die Athmung geht in eigentliche Dyspnoe über — 15 Athemzüge in der Minute. 15 Minuten lang bleibt das Thier in diesem Zustande, wobei die Athmung allmählich auf 12 pro Min.

1) a. a. O. S. 15.



sinkt. Plötzlich tritt rascheres Athmen, ca 30 pro Min., ein. Die Athmung wird auch regelmässiger sowie gleichmässiger, keine Narcose. Nach 95 Min. treten von Neuem Symptome von Dyspnoe auf. Thier liegt in Narcose, alle Viere von sich gestreckt. Nach ca. 8 Stunden macht das Thier Exitus.

Versuch 36. 0,6 g Urethan + 0,4 g Chinin. Nach 70 Min. beginnt das Thier häufig (ca. 90 Mal pro Min.) zu athmen, nach 80 Min. lässt das Thier den Kopf hängen. Die Narcose wird immer mehr generalisirt und verläuft im Allgemeinen ebenso wie in Versuch 37. Nach 110 Min. ist das Thier in beliebige Lage zu bringen, Puls ruhig ca. 120 Min., Athmung 48—52 pro Min. Nach weiteren 10 Min. sitzt das Thier wieder auf.

Versuch 37. 0,7 g Chinin + 0,3 Urethan. Nach ca. 60 Min. athmet das Thier sehr frequent, ca. 150 pro Min. Auch hier ist schweres nasales Athmen deutlich ausgesprochen, stärker als in Versuch 36, bei welchem das Thier relativ weniger Chinin bekommen hatte. Nach ca. 40 Min. liegt das Thier absolut ruhig da. Nach ca. 85 Min. wird es unruhig, scheint nach Luft zu ringen, erhebt sich, fällt aber wieder um. Die Hinterbeine werden noch etwas beherrscht, die Vorderbeine hingegen gar nicht mehr. Starke Reflexerscheinungen noch vorhanden. Nach 100 Min. liegt es schwer nach Athem ringend da, reagirt aber auf alle äusseren Eingriffe. Es zeigt in diesem Zustande der Halbnarcose 72 Pulse bei 110 Athmungen pro Min. Im Verlaufe derselben Zeit zeigte das Versuchsthier 36—120 Pulse bei 48—52 Athmungen pro Min. Die Pulse dieses Thieres (Versuchsthier 37) sind sehr stark, mit kräftigen Stössen der Herzspitze. Aeussere Eingriffe rufen vage Bewegungen des Thieres hervor. Krämpfe treten nicht auf. Nach ca. 125 Min. setzen Krämpfe in Form leichter klonischer Zuckungen ein. Nach $3^1/_2$ Stunden Exitus.

Versuch 38. 0,7 g Urethan + 0,3 g Chinin. Nach ca. 50 Min. ist das Thier auffallend ruhig, die Beine gestreckt, Puls 120, Athmung 120 pro Min. Thier, noch bei Bewusstsein, ist noch lange Zeit sehr matt, geräth nicht in Narcose und wird nach 3 Stunden wieder ganz munter.

Versuch 39. 0,8 g Urethan + 0,2 g Chinin. Nach 55 Min. liegt das Thier in ruhiger Narcose da. Hier kommt hauptsächlich die Urethanwirkung zur Geltung, sodass die ganze Narcose den Charakter der reinen Urethan-Narcose trägt. Nach drei Stunden ist das Thier wieder ganz munter. Wir haben also mit 0,6 g Urethan + 0,4 g Chinin eine Narcose erhalten, mit 0,7 g Urethan + 0,3 g Chinin dagegen nicht. 0,8 g Urethan + 0,2 g Chinin machten dagegen wieder Narcose. Das sind natürlich Grenzwerte, die etwas schwanken können.

Versuch 40. 0,9 g Urethan + 0,1 g Chinin. Schon nach 25 Min. ist das Thier sehr matt. Athmung ca. 150, Puls ca. 160 pro Min. Nach ca. 50 Min. liegt das Thier ruhig auf der Seite, 80 Athmungen pro Minute, ca. 120 Pulse — ruhige dauernde Narcose.

Alle diese Versuche, einzig Versuch 32 und 33 ausgenommen, beschäftigen sich mit den Combinationen von Chinin mit eigentlichen Narcotica. In den Versuchen 32, 33 sollte die narcotische Wirkung des Citrophen untersucht werden. Diese Versuche wurden nicht fortgesetzt, da wir auch noch mit 3 g pro Kilogramm Körpergewicht per os gegeben keine Wirkung erzielt haben. In den ersten Chininversuchen gingen wir von einer gleichbleibenden Urethandosis von 0,5 g aus. Zu bemerken ist, dass in diesen Versuchen sowohl das Narcoticum wie das Antipyreticum subcutan gegeben wurden. Eine Narcose erzielten wir nur bei 0,5 g Urethan + 0,5 g Chinin. Wir gaben dann im Versuch 34 0,4 g Urethan + 0,6 g Chinin und erzielten ebenfalls eine Narcose. Doch trat in diesem Fall nach 6 Stunden Exitus ein. Ebenso erhielten



wir in einem anderen Versuch (36) mit 0,6 g Urethan + 0,4 g Chinin, ferner (Versuch 39) mit 0,8 g Urethan + 0,2 g Chinin, sowie (Versuch 40) mit 0,9 g Urethan + 0,1 g Chinin gute Narcosen. Steigerte man dagegen die Chinin- unter Herabsetzung der Urethanmenge, so traten die toxischen Eigenschaften des Chinins sehr stark in den Vordergrund; so erfolgte, wie schon erwähnt, nach 0,6 g Chinin + 0,4 g Urethan allerdings Narcose, aber auch Exitus, und nach 0,7 g Chinin + 0,3 g Urethan trat nach 100 Minuten Narcose, nach $3^1/_2$ Stunden Exitus ein. Auffallend waren namentlich die starken Beeinflussungen des Athemcentrums und die clonischen Zuckungen. In Versuch 35 constatirten wir schliesslich noch, dass durch 0,01 g Morphium + 0,5 g Chinin ebenfalls Narcose, aber auch Exitus hervorgerufen wurde, und zwar wiederum hauptsächlich durch Beeinflussung des Athmungscentrums. Eine minimal narcotisirende Dosis liess sich für das Chinin wegen seiner hohen sonstigen Toxicität nicht feststellen. Deshalb ist es auch nicht möglich, die Verstärkung, welche die eigentlichen Narcotica durch Chinin erfahren haben, quantitativ auszudrücken.

Wenn wir unsere Resultate zusammenfassend betrachten, so können wir uns der Einsicht nicht verschliessen, dass bei gleichzeitiger Verwendung eines Antipyreticums und eines eigentlichen Narcoticums eine oberhalb der Addition der Einzeleffecte liegende Verstärkung der narcotischen Wirkung im Allgemeinen nicht eintritt. Bei Verwendung von Narcotica der Fettreihe zu diesen Combinationen fanden wir überhaupt nur eine glatte Additionswirkung. Etwas stärker wirkte die Combination mit Morphium. Störend waren fast in allen Versuchsreihen die unangenehmen Nebenwirkungen, die den meisten Antipyretica eigen sind. Wenn wir uns auf die Theorie Bürgi's stützen, so müssen wir unseren Ergebnissen nach annehmen, dass die Antipyretica durch die gleiche chemische bezw. physikalische Verwandtschaft narcotisch wirken, wie die Narcotica der Fettreihe. Wir wissen nun, dass eine scharfe Grenze zwischen diesen zwei Arzneigruppen nicht gezogen werden kann. Gerade so wie die Antipyretica auch etwas narcotisch wirken, setzen die Narcotica der Fettreihe die Körpertemperatur herab, und schon Overton[1]) hat das Acetanilid, das Methacetin und das Phenacetin ihrer Wirkung nach zu den Narcotica der Fettreihe gezählt, d. h. ihre narcotische Kraft mit ihrer Löslichkeit in Lecithin-Cholestearin erklärt. Unsere Thatsachen bestätigen also das von Bürgi aufgestellte Gesetz über die Wirkung von Arzneicombinationen. Die Verstärkung durch Chinin, das einen anderen Angriffspunkt haben dürfte als die Narcotica der Fettreihe, konnte aus den oben genannten Gründen nicht quantitativ dargestellt werden.

Gerade diese Versuche können noch nicht als völlig abgeschlossen gelten, aber ich habe nicht den Eindruck, dass bei den Chinincombinationen viel zu holen sei. Das Chinin an sich ist eben doch von allen antipyretischen Arzneien das schlechteste Narcoticum. Schmiedeberg

1) Overton, Studien über die Narcose. Jena 1901. Fischer's Verlag. S. 141 bis 143.



hat bekanntlich namentlich die Antipyretica der Paramidophenolgruppe als Fiebernarcotica bezeichnet. Wir mussten dann allerdings feststellen, dass gerade das von ihm namentlich als narcotisch bezeichnete Lactophenin durchaus nicht das stärkste Narcoticum dieser Gruppe ist, und dass die ganze Gruppe in Folge ihrer sonstigen Eigenschaften auch bei Combination mit eigentlichen Narcotica die auftretende Narcose immer wieder stört. Wir fanden in unseren Versuchen, wie schon erwähnt, gewöhnlich Additionen der Einzeleffecte und nur geringe Potenzirungen. Die letzteren wären namentlich bei Combinationen von antipyretischen Arzneien mit Morphium zu erwarten gewesen, und hier fanden wir sie auch am sichersten. Ich habe allerdings überhaupt wenig Morphiumcombinationen untersucht. Das meiste war über diese Combinationen schon von S. Lomonossoff festgestellt worden. Dass sich auch bei Combination von Antipyretica untereinander keine Potenzirungen, sondern nur einfache Additionen der narcotischen Effecte erzielen lassen, war nach dem Gesetze von Bürgi zu erwarten und wurde auch so von uns gefunden. Das, was speciell über diese Combination sonst noch zu sagen ist, wurde schon bei der Besprechung dieser Versuche erwähnt. Die Schwierigkeiten unserer Untersuchungen waren keine geringe. Schon die Nothwendigkeit, gerade die wirksamsten Mittel nur per os geben zu können, erschwerte die Versuchsanordnung und die Deutung der Resultate, noch mehr die Nebenwirkungen der antipyretischen Arzneien.

Wenn wir die Resultate, die von Lomonossoff und mir erhalten worden sind, kurz zusammenfassen, so können wir sagen:

Die sogenannten Fiebernarcotica unter den Antipyretica ergeben bei gleichzeitiger Einfuhr in den Organismus eine einfache Additition ihrer narcotischen Einzeleffecte.

Mit Narcoticis der Fettreihe gepaart, verhalten sich die narcotischen Eigenschaften der gleichen Substanzen ebenfalls additiv.

Bei Combination von Morphium mit diesen Substanzen (auch mit Antipyrin) findet eine nicht hochgradige Potenzirung der Einzelwirkungen statt. Chinincombinationen konnten nicht vollständig durchgeprüft werden, da die anderen pharmakologischen Eigenschaften des Chinins zu sehr störten.

Die narcotischen Eigenschaften der Antipyretica treten immerhin durch die Combination deutlich zu Tage, besser, als wenn die Mittel für sich allein in doppelten oder noch höheren Dosen gegeben werden. Speciell bei der Paarung von Morphium mit antipyretischen Arzneien wird beim Kaninchen auch eine qualitativ bessere Narcose erzielt, als wenn jede der Substanzen — also auch das Morphium — für sich allein gegeben wird.

Trotzdem, die Morphiumcombinationen ausgenommen, durch Combination nur additive Wirkungen zu Stande gekommen sind, gilt doch auch für diese Gruppe die folgende, schon mit anderen Substanzen gemachte Beobachtung: Geht man mit der Dosis des einen Mittels nahe an die minimal narcotisirende heran, so braucht es von der zweiten Substanz nur noch ein verschwindend kleines Minimum, um die Wirkung zu vervollständigen.

XXXVI.

Aus dem med.-chem. und pharmakol. Institut der Universität Bern
(Director: Prof. Dr. Emil Bürgi).

Ueber die Wirkung combinirter Opiumalkaloide.

Von

Victorie Zeelen aus Wolmar.

Die Wirkung von Narcoticacombinationen, über die schon seit längerer Zeit vereinzelte Angaben in der Literatur zu finden waren, ist von Bürgi (1) und seinen Schülern einer systematischen Untersuchung unterzogen worden. Als Hauptresultat der sehr zahlreichen Experimente ergab sich bis dahin die Thatsache, dass bei gleichzeitiger Verabreichung zwei Narcotica der Fettreihe sich in ihren Wirkungen nur addiren, zwei Narcotica aus verschiedenen Gruppen dagegen (z. B. Morphium-Urethan; Scopolamin-Urethan) einen narcotischen Gesammteffect erzielen, der weit über der algebraischen Summe der zwei Einzeleffecte liegt. Bürgi schloss, von der Ehrlich'schen Receptorenlehre ausgehend, aus diesen Ergebnissen, dass sich zwei Narcotica immer dann in ihrer Wirkung ungewöhnlich verstärken, wenn sie zu zwei verschiedenen Zellsubstanzen chemische bezw. physikalische Verwandtschaft haben. Diese vorläufige Erklärung der gefundenen Thatsachen kann hier nicht noch einmal genauer begründet werden; immerhin möchte ich betonen, dass bis dahin weder von Bürgi, noch von anderen Resultate erhalten worden sind, die mit der genannten Hypothese im Widerspruch stehen würden. So z. B. konnte Madelung, der mit gasförmig zur Wirkung kommenden Narcoticis der Fettreihe, mit Morphium und Scopolamin arbeitete, die Ergebnisse Bürgi's und seiner Schüler vollauf bestätigen. Die Annahme Bürgi's wird für die Gegner Ehrlich's selbstverständlich nicht maasgebend sein können; dagegen geht aus den bisherigen über die Wirkung der Narcoticacombinationen gewonnenen Thatsachen klar hervor, dass zwei im Allgemeinen gleichartig wirkende Arzneien einen ungewöhnlich hohen Gesamteffect immer dann auslösen, wenn ihre pharmokologischen Angriffspunkte doch etwas verschieden sind. Dieser einfache Schluss aus dem Thatsachenmaterial dürfte allgemein annehmbar sein. Immerhin müssen noch eine grosse Reihe von Combinationen untersucht werden, bis dem genannten Schluss mehr als nur vorläufige Bedeutung zukommt und bis die erwähnte Hypothese Bürgi's mehr als nur eine Wegleitung für weitere



Untersuchungen auf diesem Gebiete darstellt. Es schien nun von ganz besonderem Interesse, verschiedene Alkaloide der Opiumgruppe zu combiniren und die pharmakologische Wirkung solcher Zusammenstellungen festzustellen. Die Untersuchungen von Narcoticacombinationen führten ganz von selbst zu dieser Versuchsreihe. Es giebt nicht sehr viele Narcoticagruppen von verschiedenem Charakter der pharmakologischen Wirkung. Mit der Gruppe der Fettreihe, dem Scopolamin, dem Brom und den Opiumalkaloiden sind die gebräuchlichen Narcotica schon aufgezählt. Ob sich nun die Opiumalkaloide in ihrer Wirkung verstärken oder nicht, schien nicht a priori klar, musste aber durch das Experiment festgestellt werden, und eine solche Untersuchung konnte für die Theorie wie für die Praxis werthvoll sein.

Wenn man von der Theorie Bürgi's ausgeht, aber auch wenn man nur die bis dahin gefundenen Thatsachen betrachtet, kann man kaum annehmen, dass der Gesammteffect zweier Opiumalkaloide stärker ist als man der einfachen Addition der zwei Einzeleffecte nach annehmen würde. Pharmakologische Untersuchungen über diese Narcoticagruppe werden immer auf der grundlegenden Arbeit von v. Schröder über die Gruppe des Morphins fussen müssen.

v. Schröder hat die pharmakologischen Wirkungen von verschiedenen Opiumalkaloiden, z. B. von Narcotin, Hydrocotarnin, Codein, Papaverin, Narcein, Thebain, Thebenin, Thebaicin, Oxymorphin und Oxydimorphin, Cryptopin und Laudanosin genauer untersucht und kam im wesentlichen dazu, diese Substanzen in zwei Gruppen einzutheilen, nämlich in die Morphin- und die Codeingruppe. Zu der ersteren zählte er von den bekannteren Alkaloiden das Morphium und das Oxydimorphin, zu der zweiten das Papaverin, Codein, Narcotin und Thebain, indem er die Alkaloide in dieser Reihe so ordnete, dass die narcotische Wirkung mit der Reihenfolge ab- und die erregende Wirkung in der Codeingruppe gleichzeitig zunimmt. Den Unterschied der beiden Gruppen findet er namentlich in der Thatsache, dass in der ersten hauptsächlich die das Gehirn lähmenden, in der zweiten mehr die Tetanus erzeugenden Eigenschaften der Opiumgruppe zu Tage treten. Schon aus dieser Betrachtung geht die principielle pharmakologische Gleichheit der beiden Gruppen hervor.

v. Schroeder drückt sich aber über diese Frage genauer aus. Er schreibt: „Alle bis jetzt genauer untersuchten Opiumalkaloide haben mit dem Morphin den Ort, an welchem die Wirkung angreift, gemein — es ist das nervöse Centralorgan. . . . . Ausserdem stimmen das Narcotin, Codein, Papaverin und Thebain auch in der Art der Wirkung bis zu einem gewissen Grade mit dem Morphin überein. Die durch die genannten Alkaloide hervorgerufene Vergiftung lässt ebenso wie die durch das Morphin verursachte ein narcotisches, durch Lähmung des Gehirns bewirktes, und ein darauf folgendes tetanisches durch abnorm erhöhte Erregbarkeit des Rückenmarkes bedingtes Stadium wahrnehmen. Diese Uebereinstimmung würde uns berechtigen, genannte Alkaloide mit dem Morphium in eine Gruppe zu vereinigen."

Allein die durch die Alkaloide der Codeingruppe hervorgerufene



Narcose ist sehr wenig tief und sie geht rasch vorüber. So konnte sie v. Schroeder z. B. beim Thebain nur am Frosch, nicht aber am Säugethiere wahrnehmen. Die lähmende Wirkung erstreckt sich sehr rasch über das ganze Gehirn, während sie beim Morphium sich nur langsam vom Grosshirn nach den weiter unten gelegenen Gehirntheilen fortbewegt; und während sie im Ganzen noch sehr geringen Grades ist, treten bereits Erregungserscheinungen auf. v. Schroeder zählt zu der Morphingruppe auch das Hydrocotarnin, Laudanosin und Cryptopin und bemerkt, dass sich die Codeingruppe in ihren letzten Gliedern unmittelbar an die Gruppe des Strychnins anschliesse.

An einer anderen Stelle erwähnt er, dass man direct beobachten könne, wie die zwei hauptsächlichen Wirkungen der Opiumalkaloide, die central lähmende und die reflexsteigernde mit einander kämpfen, d. h. sich gegenseitig stören. Dass durch diese Mittel nicht eine Wirkung auf ein Krampfcentrum wie durch das Pikrotoxin zu Stande kommt, sondern eine Wirkung auf das Rückenmark, kann ebenfalls als bewiesen gelten; denn die Trennung des Gehirns vom Rückenmark ändert nichts an den tetanischen Anfällen. Aus diesen Thatsachen können wir schliessen, dass den Alkaloiden der Opiumgruppe, soweit sie überhaupt wirksam sind, namentlich zwei Angriffspunkte zuzuschreiben sind, einer im Gehirn und einer im Rückenmark. Wenn wir darunter eine Beziehung zu zwei verschiedenen chemischen Substanzen verstehen, von denen die eine im Gehirn, die andere im Rückenmark verbreitet ist, so kommen wir vielleicht zu etwas klareren Vorstellungen. Diese zwei Beziehungen wären, wenn wir sie wirklich in einem chemischen Sinne auffassen wollen, in den Alkaloiden durch die Annahme zweier bestimmter Atomgruppirungen auszudrücken, die allen Opiumalkaloiden gemeinsam wären. Man müsste dann weiter annehmen, dass die Affinitäten dieser zwei Gruppen zum Gehirn und zum Rückenmark durch Nachbargruppen im Molekül theils verstärkt, theils abgeschwächt wären, so dass bei den einen mehr die erste, bei den anderen mehr die zweite chemische bzw. pharmakologische Verwandtschaft zum Ausdruck kommen würde. So würde das eine Mittel zuerst an das Gehirn und dann erst an das Rückenmark gehen und umgekehrt, ja, unter Umständen könnte das eine Organ die ganze oder fast die ganze Substanzmenge in Beschlag nehmen, so dass die Wirkung auf das zweite Organ gar nicht mehr sichtbar würde. Ich bin in dieser Darstellung von den Ehrlich'schen Anschauungen ausgegangen, weil sie gegenwärtig noch die klarsten Begriffe gestatten. Doch lassen sich, wie schon Anfangs dieser Arbeit bemerkt wurde, diese Verhältnisse auch im Sinne anderer Theorien darstellen, ohne dass etwas Wesentliches verloren oder gewonnen wird.

Aus diesen Betrachtungen geht hervor, dass wir von einer Combination der Opiumalkaloide gemäss dem von Bürgi gefundenen Gesetz keine Steigerung des narcotischen oder des tetanischen Effectes der einzelnen Alkaloide zu erwarten haben. Gerade deshalb nun war es besonders interessant, diese Combinationen zu untersuchen, weil bei der ausserordentlich grossen Wichtigkeit dieses Gesetzes für die Praxis so viele Grundlagen als nur irgend möglich für dasselbe geschaffen werden



sollten. Schliesslich war es immer noch denkbar, dass bei der relativ beschränkten Zahl von Arzneigruppen, die bis dahin untersucht worden waren, zu rasch auf eine Gesetzmässigkeit der Verstärkungen und Nichtverstärkungen geschlossen worden war.

Nun lag, als ich mit meinen Versuchen begann, schon eine Arbeit, die das gleiche Gebiet wenigstens theilweise behandelt hatte, vor. Gottlieb und v. d. Eeckhout haben in Versuchen über die Opium- und die Morphinwirkung gezeigt, dass das Opium am Frosch unverhältnissmässig stärker wirkt als seinem Morphingehalte entspricht. Die Versuche wurden mit Opiumtinctur, morphinfreier Opiumtinctur und mit Morphinlösungen von entsprechendem Alkoholgehalt vorgenommen. Diese sehr interessanten Untersuchungen zeigen aber streng genommen nur, dass die narcotischen Eigenschaften und übrigens auch die tetanisirenden der Nebenalkaloide im Opium wirklich zur Geltung kommen, eine gegenseitige, ungewöhnlich hohe Verstärkung der pharmakologischen Einzeleffecte — eine sogenannte Potenzirung der Wirkung beweisen sie nicht, sie machen sie höchstens bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich. Die Autoren erwähnen in ihrer Arbeit, dass auch schon Spitzer die Beobachtung gemacht und veröffentlicht hatte, dass das Opium auf das Centralnervensystem des Frosches weit stärker wirkt, als man seinem Morphiumgehalte nach annehmen sollte. Aber auch diese Resultate können sehr wohl als Additionswirkung und brauchen nicht als Potenzirung aufgefasst zu werden. Gottlieb und v. d. Eeckhout experimentirten auch an Warmblütern und wiederum mit den drei genannten Substanzen, d. h. der Opiumtinctur mit und ohne Morphingehalt und der alkoholischen Morphinlösung. Die Katze erwies sich in ihrer individuellen Empfindlichkeit zu sehr verschieden, als dass an diesem Thiere Resultate hätten gewonnen werden können, die uns über die gegenseitige Verstärkung der Opiumalkaloide Aufklärung gebracht hätten. Auch das Kaninchen schien sich nach den Angaben der genannten Autoren für diese Untersuchungen wenig zu eignen, da es sich als für die Gesammtheit der Nebenalkaloide zu wenig empfindlich erwies.

Bemerken möchte ich noch, dass vielleicht auch der Alkoholgehalt der Flüssigkeiten bei den Versuchen am Frosch nicht ohne Bedeutung war, weil durch ihn eine Potenzirung der narcotischen Wirkung zu Stande kommen konnte. Allerdings haben die Autoren auf diese Möglichkeit — sie konnten aber nur an eine Additionswirkung denken — hingewiesen und den Fehler auszuschalten gesucht. Ich glaube aber, dass in Folge der nothwendigen Potenzirung des Effectes bei einem so kleinen Thiere die Wirkung des gegebenen Alkoholquantums doch im Stande war, den Gesammteffect in einer schwer controlirbaren Weise zu ändern.

Schliesslich möchte ich doch auch noch hervorheben, dass der Frosch für die narcotischen Eigenschaften der sogenannten Nebenalkaloide im Opium, wie schon aus der v. Schroeder'schen Arbeit hervorgeht, überhaupt mehr empfindlich ist als die Säugethiere, so dass ihre Wirksamkeit in der Opiumtinctur mit und ohne Morphium bei diesem Thiere eben ganz besonders stark zu Tage treten muss, auch wenn es sich um eine blosse Additionswirkung handelt.

Die hohe Bedeutung der Versuche von Gottlieb und v. d. Eeckhout bleibt trotzdem bestehen. Sie haben uns wieder so recht auf die Thatsache aufmerksam gemacht, dass in den sogenannten Nebensubstanzen einer Droge Kräfte vorhanden sein können, die man nur gar zu leicht unterschätzt oder sogar vergisst.

Ich habe mich in meinen Versuchen ganz an die im pharmakologischen Laboratorium Berns übliche Methodik, die man bis zu einem gewissen Sinne eine mathematische nennen könnte, gehalten. Als Versuchsthier verwendete ich wie die anderen Schüler Bürgi's, die bis dahin über Narcoticacombinationen gearbeitet haben, ausschliesslich das Kaninchen. Die relative Unempfindlichkeit dieses Thieres, die u. a. von Gottlieb und v. d. Eeckhout hervorgehoben worden ist, konnte unsere Untersuchungen nicht wesentlich stören, da es sich einfach darum handelte, zu sehen, ob die Wirkungen der verschiedenen Opiumalkaloide bei gleichzeitiger Application sich einfach addiren oder ob der Gesammteffect eine Potenzirung der Einzelwirkungen ergebe. Ja, man konnte sogar die relative Unempfindlichkeit zum Theil als einen Vortheil betrachten, weil eventuelle ungewöhnliche Verstärkungen dadurch nur um so deutlicher zu Tage treten konnten.

Im Ferneren hatten wir, wie schon an verschiedenen Stellen ausgeführt worden ist, das Kaninchen gewählt, weil die übrigen Säugethiere, die etwa noch in Betracht kommen konnten, speciell gegenüber der Wirkung von Opiumalkaloiden eine zu sehr verschiedene individuelle Empfindlichkeit zeigen, so dass sie sich für quantitativ vergleichende Versuche nicht eignen, und weil die Verwendung niederer Organismen wegen ihres refractären Verhaltens gegen die gleichen Körper erst recht nicht anging.

Auch ich bin in meinen Versuchen von dem Begriffe der minimal narcotisirenden Dosis, wie er sich allmählich im Berner pharmakologischen Institut ausgebildet hatte, ausgegangen. Ihn hier noch einmal genauer zu definiren, scheint mir nicht nothwendig. Die Substanzen wurden alle ohne Ausnahme subcutan gegeben, erstens wegen der auf diese Weise möglichen genauen Dosirung, dann aber auch, weil, wie aus verschiedenen hier vorgenommenen Untersuchungen, von denen ich nur die von Hauckold, Lindemann, Hammerschmidt und Saradschian hervorheben möchte, hervorgeht, die Verhältnisse der gegenseitigen Arzneiverstärkungen sich bei der subcutanen Injection besser untersuchen lassen als bei der intravenösen.

I. Papaverin-Morphin-Combinationen.

Versuch 1. Ein 2325 g schweres Kaninchen erhält 10 Uhr 53 Min. 0,25 g Papaverin pro Kilogramm Körpergewicht subcutan. Nach wenigen Minuten starke Steigerung der Athmungsfrequenz (172 pro Minute). Starre, sitzende Haltung mit nach hinten gehaltenem Kopf und ausgestreckten Vorderpfoten. 11 Uhr 25 Min. liegt das Thier bewegungslos auf dem Bauche, sträubt sich aber, wenn man es in eine abnorme Lage bringen will. Die Respiration wird immer angestrengter und dabei langsamer, um 12 Uhr treten allgemeine Reflexkrämpfe auf. Die Reflexkrämpfe kamen später wieder, liessen nach und wiederholten sich aufs Neue.

In der darauf folgenden Nacht starb das Thier.



Im Allgemeinen haben wir sonst allerdings mit dieser Dosis keine letale Wirkung erzielt.

Versuch 2. Ein 2000 g schweres Kaninchen erhielt 0,2 g Papaverin pro Kilogramm Körpergewicht. Injection 12 Uhr. 12 Uhr 30 Min. reagirt das Thier nicht mehr auf Nadelstiche, bewegt sich aber noch, wenn auch etwas unsicher. Eine vollkommene Narcose tritt nicht ein.

Versuch 3. Einem Kaninchen werden 0,25 g Papaverin pro Kilogramm Körpergewicht subcutan injicirt.

Injection 5 Uhr 15 Min. 5 Uhr 40 Min. liegt das Thier auf der Seite, nachdem es schon etwa 8 Minuten vorher leichte Narcoseerscheinungen gezeigt hatte. Es reagirt nicht mehr auf Nadelstiche. Die Pupille ist ziemlich weit, der Cornealreflex abgeschwächt, die Athmung ist mühsam (88 pro Minute).

Das Thier nimmt jede Lage an, die ihm gegeben wird.

Es ist also vollständige Narcose eingetreten.

Von 6 Uhr an erwacht das Thier allmählich wieder.

Versuch 4. 0,25 g Papaverin pro Kilogramm Körpergewicht. Tiefe Narcose nach 55 Minuten, die etwa 40 Minuten dauert und in deren Verlauf sich auch starke Erhöhung der Reflexerregbarkeit wahrnehmen lässt. Es traten namentlich eine Viertelstunde lang Streckkrämpfe auf, die immer etwa eine Minute dauerten und sich in der gleichen Zeit wiederholten.

Diese Versuche zeigten uns, dass die Dosis von 0,25 g Papaverin als die minimal narcotisirende anzusehen ist, u. U. freilich auch schon als die minimal letale. Sie erzeugte Aufhebung der Schmerzempfindung und Bewegungslosigkeit. Das Thier nahm von selbst abnorme Stellung ein und konnte ohne Widerstand in jede beliebige Lage gebracht werden. Das Papaverin, das 1848 von Merck im Opium gefunden worden ist, wird von v. Schroeder in der Codeinreihe an die erste Stelle gesetzt, weil es von diesen Alkaloiden die stärkste narcotische und die schwächste tetanisirende Wirkung hat. Wir haben wie v. Schroeder das salzsaure Papaverin angewendet. v. Schroeder erhielt mit 0,5 g Papaverin per os eine ganz leichte und erst mit 1,0 g eine ausgesprochene Narcose. Da das durchschnittliche Gewicht der Kaninchen 2 kg beträgt, können wir also sagen, seinen Untersuchungen nach beträgt die minimal narcotisirende Menge, die wir im Weiteren einfach als Np bezeichnen wollen, 0,5 g bei Anwendung des Mittels per os. Natürlich muss dann Np für die subcutane Anwendung, der wir uns, wie oben ausgeführt, ausschliesslich bedienten, kleiner sein. Die Zahlen v. Schroeder's stimmen also mit den unseren nicht schlecht überein. Dass die Narcose durch weitere Steigerung der Dosis nicht stärker wird, konnten wir ebenfalls beobachten. In Versuch 1, dem wir noch verschiedene andere, hier nicht wiedergegebene zufügen könnten, sieht man im Gegentheil, wie durch die immer mehr gesteigerte Reflexerregbarkeit die narcotischen Eigenschaften der Substanz verschleiert werden.

Versuch 5. Ein 2000 g schweres Kaninchen erhält 0,01 g Morphin. hydrochloricum + 0,1 g Papaverin hydrochloricum subcutan. Nach 15 Minuten Abschwächung der Hautsensibilität, nach 20 Minuten leichte Dyspnoe mit frequenter Athmung. Das Thier liegt nach weiteren 10 Minuten ausgestreckt auf dem Bauche, lässt sich aber nie in abnorme Lage bringen. Auch bleibt die Sensibilität erhalten, erscheint allerdings stark abgeschwächt.



Versuch 6. Controlversuch zu 5. Dosen wie das letzte Mal. Die narcotischen Erscheinungen waren etwas stärker, entsprachen aber kaum dem Bilde einer eigentlichen Narcose.

Versuch 7. 0,005 Morphium + 0,1 Papaverin. Ausgesprochene narcotische Erscheinungen, aber niemals aufgehobene Schmerzempfindung.

Versuch 8. 0,004 Morphium + 0,1 Papaverin. Erscheinungen noch geringer.

Versuch 9. 0,01 Morphium + 0,05 Papaverin. Auch hier traten nur relativ geringe narcotische Symptome, niemals aber eigentliche Narcose ein; und auch in Versuch 10 mit 0,01 Morphium und 0,075 Papaverin war die Narcose eine unvollkommene.

Versuch 11. 0,01 Morphium + 0,125 Papaverin. Hier trat nach 35 Minuten eine 35 Minuten dauernde eigentliche Narcose ein.

Wir haben gesehen, dass N_p 0,25 beträgt. Die minimal-narcotisirende Dosis von Morphium fanden wir in Uebereinstimmung mit Anderen ungefähr bei 0,25—0,3.

Wir haben bei Combinationen der beiden Mittel gefunden, dass 0,1 Papaverin und 0,01 Morphium zusammen kaum noch (allerdings beinahe) eine eigentliche Narcose erzeugen, wohl aber 0,125 Papaverin und 0,01 Morphium.

Wir können also nach der auf dem Berner pharmakologischen Laboratorium gebräuchlichen Ausdrucksweise schreiben:

$$^1/_2\, N_p + {}^2/_5\, N_m = N$$
$$^2/_5\, N_p + {}^2/_5\, N_m = N\ (?).$$

Eine beträchtliche Steigerung des narcotischen Effectes ist also durch diese Combination nicht zu Stande gekommen, das Ergebniss liegt nicht wesentlich über dem Ergebniss einer einfachen Addition.

Codein-Morphium-Combinationen.

Nach vielen früheren Versuchen hat das Codein beim Kaninchen nur eine schwach narcotische Wirkung. Nach v. Schroeder wird ein solcher geringer Grad von Narcose durch etwa 0,015—0,02 g hervorgerufen. Die Thiere pflegen aus ihrer Narcose leicht zu erwachen.

Wir erhielten durch Codein allein niemals eine richtige Narcose in unserem Sinne. In Versuch 12 wendeten wir 0,01, in Versuch 13 0,015 Codein pro Kilogramm Körpergewicht an, in anderen, die wir hier nicht nummeriren wollen, theils etwas mehr, theils etwas weniger. Wir constatirten hier und da Benommenheit, das war fast das einzige narcotische Symptom, das zur Beobachtung kam (namentlich in Versuch 13).

Versuch 14. 0,01 Codein. phosph. + 0,01 Morphinum hydrochl. erzeugten relative Unbeweglichkeit des Thieres, aber keine vollkommene Aufhebung der sensiblen Erscheinungen, also keine eigentliche Narcose.

Versuch 15. 0,015 Codein + 0,015 Morphium. Hier war die Benommenheit des Thieres, offenbar wegen der stärkeren Steigerung der Reflexerregbarkeit, sogar geringer, als in Versuch 14. Das Thier bekam eigentliche Krampfanfälle, die etwa 2 Minuten lang dauerten, Narcose trat aber nicht ein.

In Versuch 16 mit 0,005 Codein + 0,01 Morphium waren beinahe keine Symptome zu beobachten.

Auf eine Ausrechnung dieser Verhältnisse können wir füglich verzichten. Da wir für das Codein keine minimal-narcotisirende Dosis in



unserem Sinne finden konnten, wäre es auch nicht wohl möglich, rechnerische Betrachtungen zu versuchen. Jedenfalls geht aber aus den Untersuchungen deutlich hervor, dass die Codeinzugabe nicht im Stande war, die Morphiumwirkung wesentlich zu verstärken. Es trat sicher keine Wirkung ein, die höher war, als einem Additionsergebnisse entspricht.

Narcein-Morphium-Combinationen.

Das Narcein war seiner Zeit von verschiedenen französischen Forschern als Narcoticum empfohlen worden, unter Anderen von Claude Bernard. Bei einer genaueren Nachprüfung hatte sich aber die gänzliche Wirkungslosigkeit dieser Substanz herausgestellt. Offenbar hatten die ersten Autoren, die von günstigen Wirkungen zu berichten wussten, unreine Präparate in den Händen gehabt. Wir wollten diese Substanz trotzdem auch zu unseren Versuchen benutzen, da wir schon oft gesehen hatten, dass eine scheinbar ganz unwirksame Substanz bei ihrer Vereinigung mit einer anderen auf einmal einen starken Effect auszulösen im Stande war. So ist z. B. Scopolamin beim Kaninchen allein gegeben nahezu unwirksam, ebenso das Brom, beide Substanzen verstärken aber die Wirkungen anderer Narcotica beim Kaninchen ganz enorm.

Versuch 34. 0,1 Narcein war ohne jede Wirkung.

Versuch 35. 0,1 Narcein + 0,01 Morphium erzeugten keine wesentlichen narcotischen Erscheinungen.

Wir wiederholten den letzten Versuch mit geringfügigen Aenderungen der Dosirungen noch einige Male und erhielten keine anderen Resultate.

Narcotin-Morphium-Combinationen.

Nach den schon oft genannten v. Schroeder'schen und nach vielen anderen Versuchen gehört das Narcotin in die Codeingruppe, wo es v. Schroeder in die nächste Nähe des Thebains gesetzt hat. Es soll auf die Respiration nur erregende Wirkungen ausüben, beim Säugethiere nur eine unsichere narcotische Wirkung, dagegen eine ausgesprochene tetanisirende. v. Schroeder macht dabei aufmerksam, dass die tetanisirende Wirkung nicht wie beim Morphium als eine rein das Rückenmark betreffende Wirkung aufzufassen ist, sondern dass eine Erregung von höher gelegenen Centren anzunehmen sei. Das Gleiche lässt sich wahrscheinlich, wie ich bemerken möchte, doch auch von den meisten anderen Opiumalkaloiden, vielleicht sogar auch vom Morphium behaupten. Strikte Beweise liegen übrigens noch nicht vor. Unsere Versuche mit Narcotin allein (Versuche 44—46) ergaben, dass mit 0,1—0,4 Narcotin pro Kilogramm Körpergewicht am Kaninchen keine deutliche Wirkung zu erzielen ist. v. Schroeder erhielt erst mit Gaben von 1—1,5 g pro ganzes Thier (also etwa mit 0,5—0,75 pro Kilogramm Gewicht) starke Steigerung der Reflexerregbarkeit. Wir konnten in zwei hier nicht nummerirten Fällen diese Angaben bestätigen.

Versuch 47. 0,4 Narcotin. hydr. + 0,01 Morphinum hydr. Resultat: Geringgradige narcotische Erscheinungen, aber keine Narcose. Wir haben nun in weiteren recht zahlreichen Versuchen die Dosen theils des Morphiums, theils des Narcotines vermehrt.



So gaben wir in diesen Versuchen (47—55) Combinationen von 0,4 + 0,01, 0,4 + 0,02, 0,8 + 0,01, 0,4 + 0,03, 0,8 + 0,02, 0,06 + 0,04 Narcotin und Morphium und noch einige andere diesen Dosen nahestehende Quantitäten. Ich erhielt im Grossen und Ganzen bei den hohen Morphiumgaben Narcosen oder wenigstens narcoseähnliche Zustände. Aber die narcotischen Erscheinungen waren nie stärker, als dem Morphiumgehalt der Mischung entsprach. Ja häufig waren sie ganz entschieden abgeschwächt.

Zu bemerken ist freilich, dass, wenn man mit den Morphiumgaben bei Versuchen mit Morphium allein über eine Dosis von etwa 0,03 pro Kilogramm Körpergewicht hinaufgeht, die narcotischen Wirkungen eher wieder schwächer werden. Auch diese Beobachtungen sind nicht etwa neu, müssen aber hier erwähnt werden, weil sie für eine Beurtheilung der gefundenen Werthe nothwendig sind. Wir haben gerade wegen dieser Thatsache — allerdings häufig auch noch aus einem anderen Grunde — zum Theil auch mit abnorm niedrigen Mengen experimentirt. Eine erhebliche Verstärkung konnte ja auch unter Umständen ein Umschlagen der narcotischen in eine tetanische Wirkung bedingen, wie das bei der Vermehrung der Dosis eines einzelnen Narcoticums dieser Reihe auch einzutreten pflegt. Allein es ist klar, dass dieser Umschlag nicht etwa durch eine stärkere Wirkung pharmakologischer Natur an den gleichen Theilen des Centralnervensystems, an denen die narcotische Wirkung ausgelöst wird, hervorgebracht wird, so z. B., dass die narcotische also lähmende in eine erregende Wirkung übergeht. Im Allgemeinen entspricht das tetanische Stadium einer Wirkung auf das Rückenmark, das narcotische einer Wirkung auf das Gehirn, in erster Linie auf das Grosshirn. Dass auch erregende Einflüsse auf das Gehirn, z. B. auf das Athmungscentrum, aber auch auf einzelne Krampfcentren, vorkommen, wurde schon erwähnt, hat aber im Grossen und Ganzen für unsere Betrachtungen keine besondere Bedeutung.

Man darf also nicht etwa annehmen, dass durch Hinzuaddirung eines kleinen oder grösseren narcotischen Effectes zu einem andern ein tetanischer entsteht, wohl aber ist es natürlich möglich, dass eine durch ein eigentlich narcotisches Alkaloid dieser Gruppe mitbewirkte geringgradige Steigerung der Reflexerregbarkeit durch das Hinzutreten eines zweiten derartigen Effectes erst manifest werden kann und dann event. die Narcose stört. Dennoch können wir mit Sicherheit annehmen, dass bei der starken Variation unserer Dosen einmal wenigstens auch eine Steigerung der narcotischen Wirkung hätte auftreten müssen. Das war aber nie der Fall. Die hier und da mit Bestimmtheit zu beobachtende Verminderung des narcotischen Effectes dagegen kann wohl mit Recht auf eine erhöhte Steigerung der Reflexerregbarkeit zurückgeführt werden; denn sie ist es ganz gewiss, die die Narcose stört, u. U. direct unterbricht.

Combinationen von 3 Opiumalkaloiden.

Diese Untersuchungen erstreckten sich nur auf eine Combination von Papaverin, Codein und Morphin, die alle in Form ihrer schon genannten Salze subcutan gegeben wurden.



Versuch 41. 0,05 Papaverin, 0,005 Codein, 0,005 Morphium. Es trat nur geringe Benommenheit ein. Das Thier reagirte immer auf die Nadel und es trat niemals eine vollkommene Narcose ein.

Versuch 42. 0.1 Papaverin, 0,005 Codein, 0,005 Morphium. Etwa 20 Minuten nach den Injectionen reagirte das Thier nicht mehr auf Nadelstiche. Gleichzeitig wechselte es seine Stellung und lag mit ausgestreckten Extremitäten auf dem Bauche da, liess sich aber noch nicht in abnorme Lage bringen. Dieses gelang jedoch nach 35 Minuten. Das Thier befand sich dann fast eine ganze Stunde lang in einer ziemlich ausgesprochenen Narcose. Eine Wiederholung dieses Versuches ergab kein so gutes Resultat. Die Narcose war nicht so ausgesprochen. Die gewählten Dosen waren $^1/_2\ N_c$ (?) $+\ ^2/_5\ N_p +\ ^1/_5\ N_m$.

Das war der einzige Versuch, bei welchem wir vielleicht eine Andeutung einer geringen, nur wenig über dem einfachen Additionsergebniss liegenden Verstärkung bei Anwendung von drei Opiumalkaloiden erhielten, denn Codein ist ja an sich unwirksam, daher auch das Fragezeichen. Die Injectionen waren in folgenden Zeitabschnitten vorgenommen worden, 10 Uhr 30 Min. das Codein, 5 Minuten später das Morphin, und nach weiteren 5 Minuten das Papaverin. Auf diese Weise wollten wir ein Nacheinander der Wirkungen, das an sich einen verstärkenden Einfluss ausübt, thunlichst vermeiden.

Versuch 43. Papaverin 0,05, Codein 0,01, Morphium 0,05.

Durch diese Steigerung der Codeindose auf Kosten des Papaverins blieb die Narcose aus. Ich erinnere hier an das, was ich schon früher über die Wirkung des Codeins beim Kaninchen gesagt habe.

Wir haben also auch in diesen Versuchen mit einer Mischung von mehr als zwei Opiumalkaloiden keine Verstärkung der Wirkung im Sinne einer Potenzirung erhalten können.

Heroin-Morphium-Combinationen.

Wir haben auch das Heroin, das Dionin und das Peronin in Bereich unserer Untersuchungen gezogen, denn wenn auch diese künstlich veränderten Morphine im Opium nicht vorkommen, konnten sie uns doch für die weitere Ergründung des Bürgi'schen Gesetzes ebenso dienlich sein wie die eigentlichen Opiumalkaloide, und ausserdem empfahl sich eine Mitberücksichtigung dieser Substanzen wegen ihrer ausgedehnten Verwendung in der ärztlichen Praxis.

Versuch 17. Heroingabe von 0,01 pro Kilogramm Körpergewicht bei einem 1900 g schweren Kaninchen. Nach 10 Minuten ist eine tiefe Narcose eingetreten, die etwa 10 Min. lang dauert. Eine Steigerung der Reflexerregbarkeit trat nicht ein.

In den Versuchen 18 und 19 erhielten wir mit geringeren Dosen Heroin (0,005 und 0,0025 pro Kilogramm Körpergewicht) auch noch eigentliche Narcosen.

Zwei weitere Versuche (20 und 21) zeigten uns, dass man mit 0,00125 Heroin keine ganz vollkommene Narcose mehr erhält, mit 0,0005 nur noch ganz geringfügige narcotische Symptome.

Wir werden also nicht fehlgehen, wenn wir 0,0025 Heroin als N_h bezeichnen. Die Dosis ist vielleicht etwas niedriger anzusetzen, sie liegt möglicher Weise zwischen 0,0025 und 0,00125, dementprechend werden wir auch unsere Combinationsresultate zu beurtheilen haben.





Versuch 22. 0,0005 Heroinum hydr. + 0,01 Morphinum hydroch. Geringfügige narcotische Erscheinungen.

Versuch 23. 0,001 H. + 0,01 M. Nach etwa 15 Minuten trat eine tiefe Narcose ein, die ungefähr 10 Minuten dauerte. Krämpfe traten nicht auf.

Versuch 24. 0,0005 H. + 0,01 M. Sehr geringe narcotische Erscheinungen.

Wir erhielten also nur bei der Combination 0,001 H. + 0,01 M. eigentliche Narcose also nur bei $^2/_5\ N_h + {}^2/_5\ N_m$, also ein gewöhnliches Additionsergebniss. Die Versuche 22 und 23 wurden mit denselben Mengen der beiden Narcotica ausgeführt. Wenn man bei einer Combination unter die Hälfte der beiden minimal-narcotisirenden Dosen heruntergeht, kann man also keine Narcose mehr erzeugen.

Zu bemerken ist noch, dass das Heroin seiner Wirkung nach in die Morphin- und nicht in die Codeingruppe gehört. Wir konnten nie auch nur eine Andeutung einer gesteigerten Reflexerregbarkeit constatiren.

Dionin-Morphium-Combinationen.

Die Versuche 25, 26, 27 und 28 zeigten uns, dass man mit den Dosen 0,005—0,04 Dionin pro Kilogramm Körpergewicht beim Kaninchen durchaus keine eigentlich narcotischen Symptome erzeugen kann. Auch durch 0,05 Dionin wurde das Thier nur etwas erregt (Versuch 30) und durch 0,1 Dionin (Versuch 29) trat der Tod unter heftigen Reflexkrämpfen ein. Wir versuchten schliesslich noch die Dosis von 0,075 (Versuch 31), aber auch damit erzeugten wir nur eine Steigerung der Reflexerregbarkeit.

Versuch 32. 0,05 Dionin + 0,01 Morphinum hydrochl.

Es traten keine wesentlichen narcotischen Erscheinungen ein. Die beobachteten Symptome waren sogar entschieden geringgradiger, als wenn 0,01 Morphium allein angewendet wurde.

Versuch 33. 0,075 Dionin + 0,01 Morphinum hydrochl. Keine Narcose.

Eine höhere Dionindosis wendeten wir nicht an, da 0,1 bereits Exitus hervorgerufen hatte. Die Versuche zeigen mit aller wünschenswerthen Deutlichkeit, dass das Dionin nicht im Stande ist, beim Kaninchen die narcotischen Eigenschaften des Morphiums zu verstärken.

Peronin-Morphium-Combinationen.

Versuch 36. 0,04 Peroninum hydrochl. pro Kilogramm Thier. Das Thier, das die subcutane Injection 5 Uhr 40 Min. Nachmittags erhalten hatte, zeigte rasch nach derselben gesteigerte Reflexerregbarkeit (Drahtbeine). 6 Uhr 15 Min. traten erst heftige, nachher leichtere Erstickungskrämpfe auf, dann erholte sich das Thier etwas, starb aber in der nachfolgenden Nacht.

Aus den Versuchen 37 und 38 geht hervor, dass mit 0,015 und mit 0,025 Peronin keine sichtbare Wirkung zu erzielen ist.

Mit einer Dosis von 0,03 Peronin (Versuch 39) dagegen traten wiederum die Erscheinungen der gesteigerten Reflexerregbarkeit, aber keine Narcose ein. Doch war die Dosis nicht eine letale.



Versuch 40. 0,02 Peronin + 0,01 Morphinum hydrochl., beginnende Benommenheit nach 10 Minuten, keine Narcose. Nach 50 Minuten Erstickungskrämpfe. Das Thier erholt sich aber allmählich wieder. Auch aus diesen Versuchen lässt sich keine verstärkende Wirkung bei Anwendung zweier Alkaloide der Morphiumgruppe ableiten.

Wir sehen also, dass bei den künstlich dargestellten — oder besser gesagt — veränderten Opiumalkaloiden die Verhältnisse gleich liegen wie bei den natürlichen, in der Pflanze vorkommenden. Weder die beim Kaninchen Narcose erzeugenden Mittel dieser Gruppe (Heroin), noch die bloss die Reflexerregbarkeit steigernden (Dionin und Peronin) erhöhten die Morphiumwirkung mehr als um das, was ihrem eigenen narcotischen Werth entsprach, das Heroin also im Sinne einer Hinzuaddirung seines eigenen narcotischen Effectes, die anderen zwei Alkaloide gar nicht.

Das Gesammtresultat unserer Versuche ist ein durchaus klares. Wie wir, gestützt auf theoretische Betrachtungen, vorausgesehen hatten, tritt, wenn zwei Opiumalkaloide miteinander combinirt werden, ein narcotischer Gesammteffect ein, der einem gewöhnlichen Additionsergebniss der zwei Einzelwirkungen ziemlich genau entspricht. Man kann freilich beim Kaninchen nur mit relativ wenigen Opiumalkaloiden eine wirkliche Narcose erzielen, wir erhielten sie nur mit Morphium, Papaverin und Heroin. Ausserdem war die narcotische Wirkung noch bei Codein, Dionin und Peronin schwach angedeutet, vielleicht auch noch bei dem Narcotin. Aber bei all diesen Substanzen überwog ganz entschieden die reflexsteigernde Wirkung, durch die u. U. die narcotische verdeckt wird. Das Narcein ist überhaupt wirkungslos. Dennoch hätte sich bei Combinationen, wenn eine Potenzirung des Effectes zu Stande gekommen wäre, eine in diesen Substanzen wohnende narcotische Kraft mächtig geltend machen müssen. Dies können wir mit vollem Recht aus den im Berner pharmakologischen Institut mit anderen Narcoticacombinationen gewonnenen Resultaten schliessen. Ich erwähnte schon, dass sowohl mit Scopolamin als auch mit Brom allein bei Kaninchen keine Narcose zu erzielen ist, dass aber bei einer Vereinigung dieser Mittel mit anderen an und für sich sehr wirksamen narcotischen Substanzen ganz enorme Verstärkungen der Narcose zu Stande kommen. So etwas fanden wir nun bei gleichzeitiger Einfuhr von mehreren, d. h. von zwei oder drei Opiumalkaloiden niemals. Hier und da trat im Gegentheil eine Verminderung des narcotischen Effectes ein, die wir schon an anderer Stelle und wohl mit Recht aus einer Steigerung der Reflexerregbarkeit (auch nur im Sinne einer Addition) erklärt haben. Hier und da fanden wir allerdings auch eine geringgradige Verstärkung der narcotischen Wirkung, d. h. einen durch die Combination bedingten Gesammteffect, der etwas höher war als dem einfachen Additionsergebniss nach hätte erwartet werden müssen, so namentlich bei den Combinationen von Papaverin mit Morphium und bei den Combinationen von Papaverin mit Codein und Morphium. Diese Verstärkung war aber eine äusserst geringe, so dass sie eigentlich auch in die Fehlergrenzen der Versuche hineingerechnet werden könnte. Ausserdem ist zu bedenken, dass durch ein Nacheinander zweier Einzelwirkungen, wie durch Bürgi und dann durch



Beinaschewitz festgestellt worden ist, auch eine Verstärkung des Gesammteffectes zu Stande kommt. Wenn man ein und dieselbe Menge ein und desselben Narcoticums in zwei oder mehr Theildosen rasch nacheinander in den Organismus einführt, so wirkt sie bedeutend stärker, als wenn man die ganze Menge auf einmal giebt. Aus dieser Thatsache erklärt es sich auch, dass wenn zwei verschiedene Narcotica der Fettreihe miteinander combinirt werden, eine ganz glatte Addition der zwei Einzeleffecte nur dann eintritt, wenn die Injectionen intravenös vorgenommen werden. Bei subcutaner Injection tritt eine geringe über dem Additionsergebniss liegende Verstärkung ein. Ueber diese Verhältnisse orientiren namentlich die Arbeiten von Katzenelson und von Saradschian. Diese Art von Verstärkung, die durch ein Nacheinander der zwei Einzelwirkungen entsteht, ist, wenn die Versuche richtig ausgeführt werden, im Allgemeinen bei Verwendung von zwei verschiedenen Medicamenten an ihrer Geringfügigkeit zu erkennen und dadurch von den Verstärkungen aus anderen Ursachen zu unterscheiden. Sie ist freilich nicht geringfügig, wenn sie absichtlich durch bestimmte zeitliche Trennung der Einfuhr von Theildosen erzeugt wird, sie kann dann einen doppelt so hohen, ja einen noch höheren Effect als die auf einmal gegebene Gesammtdosis bedingen. Will man aber bei Combination von zwei verschiedenen Arzneien die Verstärkung durch dieses Nacheinander vermeiden, so giebt man die zwei Substanzen, die ja gewöhnlich etwas verschiedene Resorptionszeiten haben, getrennt in zwei Zeitabschnitten so, dass die Höhepunkte der zwei Einzelwirkungen zusammenfallen. So kann man ein Nacheinander so ziemlich vermeiden, da aber diese Höhepunkte mit den Dosen und auch mit den Individuen etwas wechseln, kann man das Nacheinander der zwei Einzelwirkungen nur durch die intravenöse Injection gänzlich ausschalten. Man kann aber dieses störende Moment bei Anwendung subcutaner Injectionen, wie in unseren Versuchen, wenigstens auf ein Minimum reduciren. Deshalb lässt sich für unseren und für ähnliche Fälle sagen: „Bei Berücksichtigung der nothwendigen Vorsichtsmaassregeln charakterisirt sich eine durch ein nicht ganz vermeidbares Nacheinander der zwei oder mehr Einzelwirkungen entstehende Verstärkung durch ihre Geringfügigkeit. Denn die aus anderen, in den Publicationen Bürgi's discutirten Gründen entstehenden Potenzirungen der Arzneiwirkung bei Verwendung mehrerer Medicamente sind immer sehr beträchtliche, sie machen das zweifache, manchmal aber auch das vier- und zehnfache des einfachen Additionswerthes aus, und sie können durch keine bis dahin bekannten Versuchsbedingungen vermieden werden. Sie treten immer dann auf, wie ich in der Einleitung des Genaueren erwähnt habe, wenn die zwei Arzneimittel zwei verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben. Diesen Fall haben wir nun bei den Combinationen von Opiumalkaloiden nicht und dementsprechend fanden wir auch niemals wesentliche Verstärkungen, im Allgemeinen einfach eine glatte Addition der zwei Einzelwirkungen.

Gestützt auf meine Untersuchungen ist dann auf dem Berner pharmakologischen Institut auch das Pantopon einer pharmakologischen Untersuchung unterzogen worden. Diese von Wertheimer vorgenommenen

Versuche, die später als die meinigen ausgeführt worden sind, haben aus zufälligen Gründen vor den meinigen Veröffentlichung gefunden. Das Pantopon stellt die Gesammtheit der Opiumalkaloide an Chlorwasserstoffsäure gebunden dar, und zwar befinden sich in diesem von Ballaststoffen freien Präparat die Alkaloide in den gleichen Verhältnisszahlen, in denen sie in der Opiumdroge vorkommen. Die Versuche, die Wertheimer nun mit diesem Medicament angestellt hat, haben mit Bestimmtheit ergeben, dass es mit Rücksicht auf seinen Alkaloidgehalt eine etwas schwächere narcotische Wirkung hat als das Morphium. Die reflexsteigernden Eigenschaften treten mehr in den Vordergrund. Es hat dem Opium und dem Morphium gegenüber unzweifelhaft Vortheile wegen seiner chemischen Reinheit, seiner guten Dosirbarkeit und seiner Verwendbarkeit zur subcutanen Injection einerseits und wegen seiner geringeren Wirkung auf das Athmungscentrum andererseits. Wir wollten das eigenthümliche Verhalten dieses gerade für unsere Untersuchungen wichtigen Präparates, das von Sahli erfunden worden ist, hier angeben. Es entspricht ganz dem Verhalten der von uns untersuchten Opiumalkaloid-Combinationen. Es hat ausschliesslich additive Eigenschaften wie diese Combinationen, wenigstens soweit sich das nach den gegenwärtig vorliegenden Experimenten sagen lässt.

Unsere Untersuchungen haben also ergeben, dass der narcotische Gesammteffect, den zwei oder mehr gleichzeitig in den Organismus eingeführte Opiumalkaloide ausüben, der algebraischen Summe ihrer Einzelwirkungen entspricht. Damit haben wir dem von Bürgi gefundenen Gesetz über die Verstärkungen der Arzneimittelgemische eine neue Stütze gegeben.

Verzeichniss der hauptsächlich benutzten Literatur.

1. Beinaschewitz, Ueber die Erhöhung der Wirkung narcotischer Medicamente durch Vertheilung der Gesammtdosis. Therap. Monatshefte. 1910.
2. Bürgi, Emil, Ueber die Beeinflussung der narcotischen Wirkung eines Medicamentes durch ein zweites Narcoticum. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. Sept. 1910.
3. Derselbe, Die Wirkung von Narcoticacombinationen. Deutsche med. Wochenschrift. 1910. No. 1 u. 2.
4. Derselbe, Die experimentellen Grundlagen der Chemotherapie. Ergebnisse der wissenschaftl. Med. 1910.
5. Gottlieb und v. d. Eeckhout, Ein Beitrag zum Vergleich der Opium- und Morphiumwirkung. Archiv f. exper. Pathol. u. Phármakol. Festschrift f. Schmiedeberg. S. 235.
6. Hammerschmidt, W., Ueber die Morphium-Chloralhydrat- und die Morphium-Urethannarcose bei intravenöser Injection. Diese Zeitschr. 1910.
7. Hauckold, Ueber die Beeinflussung von Narcoticis durch Scopolamin. Diese Zeitschr. Febr. 1910.
8. Katzenelson, D., Ueber die Wirkung gleichzeitig gegebener Narcotica der Fettreihe bei subcutaner Injection. Diese Zeitschr.
9. Lindemann, Versuche über die Morphium-Urethannarcose. Diese Zeitschr. Febr. 1910.



10. Madelung, Ueber Mischnarcose und combinirte Narcose. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 62. S. 409.
11. Sahli, H., Ueber Pantopon. Therap. Monatsh. Jan. 1910.
12. v. Schroeder, W., Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 17. S. 96.
13. Saradschian, Ueber die Wirkung gleichzeitig gegebener Narcotica der Fettreihe bei intravenöser Injection. (Unveröffentlicht.)
14. Spitzer, Virchow's Archiv. Bd. 123.
15. Wertheimer, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Pantopons. Deutsche med. Wochenschr. 1910.



XXXVII.

Aus der Universitäts-Kinderklinik in Strassburg.

Studien über Mehlabbau.

I. Experimentelle Untersuchungen am Phlorizinhund, zugleich ein Beitrag zur Theorie der Hafermehlkur bei Diabetes.

Von

Dr. **Klotz**, Assistent der Klinik.

Für die Kinderärzte bildet die Mehlfrage heute noch ein ungelöstes Problem. Die herrschende Lehrmeinung nimmt kurz gesagt an, dass die Mehle im Magendarmcanal durch die Enzyme über die verschiedenen Dextrine zu Maltose, Isomaltose, Dextrose abgebaut werden und theils als einfache Zucker zur Resorption kommen, theils bakterieller Vergährung anheimfallen. Die bei der Vergährung auftretenden Nebenproducte werden theils als Luxusconsumption angesehen, theils können sie dadurch, dass sie die Darmperistaltik anregen und die Darmfäulniss hemmen[1]), dem Organismus von Nutzen sein.

Nun legt schon die intensive Darmgährung des Brustkindes den Gedanken nahe, dass die Bedeutung der Gährungssäuren hiermit nicht erschöpft ist, sondern dass ihnen möglicher Weise eine wichtige, uns noch unbekannte Rolle im Stoffhaushalt zukommen dürfte. Aus meinen Untersuchungen über die Beziehungen der Milchsäure zum Säuglingsstoffwechsel[2]) ging in der That hervor, dass kleine Dosen Milchsäure per os verabreicht den gesammten organischen und anorganischen Stoffwechsel im günstigen Sinne beeinflussten, grössere Dosen dagegen die tonisirende Wirkung ins Gegentheil umschlagen liessen. Auch die Studien Biernacki's[3]) über saure Reaction der Nahrung führten den Autor zu den meinigen ähnlichen Resultaten. Hier lagen also Relationen zum Stoffwechsel zu Tage, denen es sich verlohnte, nachzugehen und sie auf die Mehlfrage anzuwenden. Denn die Zuckertheorie der Mehlwirkung mit ihren zu Genüge bekannten Unstimmigkeiten ermuthigte nicht dazu, das Mehlproblem in

1) Czerny-Keller, Des Kindes Ernährung u. s. w. Bd. I. S. 277.
2) Jahrbuch f. Kinderheilkunde. Bd. 70. H. 1.
3) Centralblatt f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffwechsels. 1908. No. 8.



dieser Richtung auszubauen. Immerhin konnte die Rosenfeld'sche[1]) Versuchsanordnung am Phlorizinhungerhund, auf die mich Prof. Czerny aufmerksam machte, in dieser Hinsicht vielleicht entscheidende Dienste leisten.

Wenn man einem hungernden Hunde Phlorizin verabfolgt, so entsteht neben der Glykosurie eine Verfettung der Leber; diese Verfettung bleibt aus, wenn man zugleich mit dem Phlorizin Lactose, Dextrose, Saccharose per os giebt.

Man findet beim phlorizinvergifteten hungernden Hunde 25 bis 79 pCt. Fett in der Leber, während sonst der Fettgehalt der Leber, auf die T.-S. berechnet, 10—15 pCt. beträgt. Verfüttert man dagegen gleichzeitig mit der Verabreichung von Phlorizin, Dextrose, Saccharose, Lactose, dann resultirt der gleiche Fettgehalt, wie beim normalen Hungerthier. Analysirt man die Leber weiter, so erweist sie sich als ausserordentlich glykogenarm. Umgekehrt ist die fettarme Leber des dextrosegenährten Thieres glykogenreich. Dieser Befund ist mehrfach bestätigt worden[2]). Glykogenarmuth ist die Bedingung der Leberverfettung. Glykogenreichthum verhindert sie. Um Fett zu oxydiren — „die Fette verbrennen im Feuer der Kohlehydrate" —, giebt die Leber ihren Kohlehydratbestand her, bis schliesslich, wenn der Vorrath erschöpft ist, „das Fett seinen Einzug in die Leberzellen hält" [3]).

Rosenfeld variirte seine Versuchsanordnung nun in mannigfachster, geistvoller Weise und entdeckte so eine weitere Reihe wichtiger Thatsachen des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels. Er fand, dass Glykonsäure, Glykosamin, Zuckersäure — also die nächsten Oxydationsproducte der Dextrose — per os gegeben, die Fettleber nicht verhinderten. Ein auffallendes Ergebniss kam ferner zu Tage, als Dextrose intravenös einverleibt wurde: sie konnte gleichfalls die Leberverfettung nicht verhindern. Es fanden sich nur minimale Glykogenmengen in der Leber und in den Muskeln.

Die oral gegebene Dextrose verhindert im Gegensatze dazu die Leberverfettung, bildet ausserdem Glykogen, wird aber vom Diabetiker nicht oxydirt: sie geht den hepatischen, transglykogenen Weg. Die infundirte Dextrose bildet dagegen kein oder nur wenig Glykogen, verhütet die Leberverfettung nicht oder nur ganz unsicher, wird dagegen vom Diabetiker tolerirt: anhepatischer, aglykogener Weg.

Mittels dieser Versuchsanordnung habe ich nun den Einfluss des Mehles hinsichtlich der Leberverfettung untersucht. Die Voraussetzung war die, dass Mehl, wenn es als Zucker zur Resorption gelangt, die Leberverfettung verhindern, wenn es als Säure in den Stoffwechsel eintritt, dagegen zur Fettleber führen müsste. Ich erwartete eine Fettleber, fand aber zu meiner Enttäuschung eine Glykogenleber, als ich Weizen-

1) Rosenfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1907. No. 52.
2) cf. Pflüger, Das Glykogen. S. 523.
3) Rosenfeld, l. c.



mehl verfütterte. Wiederholung des Versuches führte zum gleichen Ergebniss; auch Ersatz des Weizenmehles durch feinste Weizenstärke ergab das gleiche Resultat. Unsere Voraussetzung schien also falsch zu sein. Als ich die Versuche einstellen wollte, machte ich noch eine Probe mit Hafermehl und fand jetzt eine typische Fettleber. Nunmehr wurden in vielfachen Variationen alle Mehle einer Prüfung am Phlorizinhund unterzogen und die in dieser Arbeit niedergelegten Thatsachen festgestellt.

Technik der Versuche.

Die Hunde hungern 5 Tage. Am 6. Tag erhalten sie 0,2 Phlorizin pro Kilo Körpergewicht, aufgelöst in $1^1/_2$ proc. Sodalösung. Diese muss stark erwärmt werden bis zur völlig klaren Lösung und wird dann auf 75° abgekühlt. Bei dieser Temperatur injicirt, bleibt das Phlorizin in Lösung. Es muss jedoch schnell gearbeitet werden, sonst erstarrt es. Die Injectionsspritze hält man daher auch zweckmässig in heissem Wasser bereit. Nach der Phlorizininjection Einführung der betreffenden Mehlsorte mit der Schlundsonde. Am 7. Tage Wiederholung der geschilderten Proceduren. Nach 24 Stunden, am 8. Tag, Tödtung durch Entbluten. Die Leber wird in toto durch die Fleischmaschine getrieben und 50 g zur Trockensubstanzbestimmung verarbeitet. In der Trockensubstanz wird das Fett durch Aetherextraction im Soxhlet bestimmt. Die Extractionsdauer hat nach Rosenfeld genau 4 Stunden zu betragen.

Ich habe es für richtiger gehalten, stets die ganze Leber zu verarbeiten. Es kommt nämlich vor, dass gelegentlich bei regulärer Glykogenleber ein oder zwei kleine Leberläppchen sich als theilweise oder auch völlig verfettet erweisen. Benützt man nun — unter Ausschaltung derartig verfetteter Stellen — die Leber nur theilweise zur Analyse, dann ergiebt sich ein niedrigerer totaler Fettgehalt. So fand ich gelegentlich bei einer Dextroseglykogenleber, von der nur die eine Hälfte durch die Fleischmaschine geschickt wurde, 8 pCt. Fettgehalt; ein kleines Läppchen war jedoch schneeweiss verfettet und ergab, für sich analysirt, 76 pCt. Fett. Ich glaube, dass, wenn man die Leber in toto auf ihren Fettgehalt analysirt hätte, der Werth von 8 pCt. auf mindestens 15 pCt. hochgeschnellt wäre. Weil ich bei normalen Hungerlebern einerseits und bei Glykogenlebern nach Dextrosefütterung beim Phlorizinhund andererseits öfter diesen Befund erheben konnte, möchte ich den Gehalt der normalen Hungerleber an Fett nicht auf 10 pCt. begrenzt wissen, sondern auch Zahlen bis zu 15 pCt. noch als normal ansehen.

Der Durchschnitt zahlreicher Versuche mit Weizenmehl und Weizenstärke ergab auf die Trockensubstanz berechnet 12 pCt. Fett. Das Weizenmehl kommt also zweifellos als Zucker zur Resorption. Hafermehl führte dagegen fast immer zur Leberverfettung. Gerstenmehl desgleichen, aber nicht so hochgradig, bei Roggenmehl war die Verfettung unsicher, bei Reis- und Kartoffelmehl geringfügig.



Weizenmehlversuche.

Protokoll No.	Anfangsgewicht g	Gewicht nach 5 Hungertagen g	Verabfolgt wurden: Phlorizin g	Weizenstärke g	Weizenmehl g	pro kg Körpergewicht	Leberfettgehalt pCt.
1	2100	1890	0,4	18,0	—	10,0	11,9
2	3300	3110	0,7	24,8	—	8,0	11,4
3	2900	2755	0,6	—	21,5	8,0	12
4	3557	3409	0,7	—	13,6	4,0	13,7
8	4720	4606	0,95	—	37,0	8,0	13,6
9	6900	6560	1,3	65,0	—	10,0	11,98
10	3226	3070	0,6	24,0	—	8,0	8,9
13	3860	3420	0,7	—	21,0	6,0	50,1
15	3416	3235	0,7	—	32,0	10,0	11,2
17	7400	6980	1,4	—	41,4	6,0	14
20	5300	5020	1,1	50,0	—	10,0	11,4
21	2200	2040	0,5	16,0	—	8,0	9,5
31	4200	4040	0,8	32,0	—	8,0	9,7
32	3760	3526	0,7	—	35,0	10,0	10,94
33	3642	3368	0,7	—	33,0	10,0	41,94
34	2970	2476	0,5	—	24,0	10,0	14,8
38	3695	3417	0,7	28,0	—	8,0	11,2

Hafermehlversuche.

Protokoll No.	Anfangsgewicht g	Gewicht nach 5 Hungertagen g	Verabfolgt wurden: Phlorizin g	Hafermehl g	pro kg Körpergewicht	Leberfettgehalt pCt.
5	4300	4120	0,9	33,0	8,0	41,4
6	6556	6310	1,3	50,0	8,0	48,15
7	3200	3060	0,6	18,0	6,0	40,3
11*)	7060	6710	1,4	54,0	8,0	46,6
12	2280	2040	0,5	20,0	10,0	38,9
14	2570	2190	0,5	22,0	10,0	16
16	2210	2020	0,4	16,0	8,0	39,7
19	7355	6960	1,4	69,0	10,0	58
35	2720	2430	0,5	24,0	10,0	28
36*)	2700	2570	0,55	25,0	10,0	45
37	4900	4586	0,95	27,0	6,0	39,4

*) Zur Verabfolgung gelangte entfettetes Hafermehl.

Gerstenmehlversuche.

Protokoll No.	Anfangsgewicht g	Gewicht nach 5 Hungertagen g	Verabfolgt wurden: Phlorizin g	Gerstenmehl g	pro kg Körpergewicht	Leberfettgehalt pCt.
39	2600	2350	0,5	23,0	10,0	35
40	2930	2770	0,6	27,0	10,0	32
42	6600	6290	1,3	63,0	10,0	37
43	6900	6750	1,4	53,0	8,0	34
47	2500	2380	0,5	24,0 (entfettet)	10,0	39



Roggenmehlversuche.

Protokoll No.	Anfangsgewicht g	Gewicht nach 5 Hungertagen g	Verabfolgt wurden: Phlorizin g	Roggenmehl g	pro kg Körpergewicht	Leberfettgehalt pCt.
41	2650	2510	0,55	25,0	10,0	17
44	2966	2780	0,6	28,0	10,0	48
45	5315	4875	1,0	48,0 (entfettet)	10,0	12,7

Kartoffelmehlversuche.

Protokoll No.	Anfangsgewicht g	Gewicht nach 5 Hungertagen g	Verabfolgt wurden: Phlorizin g	Kartoffelmehl g	Kartoffelstärke g	pro kg Körpergewicht	Leberfettgehalt pCt.
46	2690	2510	0,5	25,0	—	10,0	20,1
48	4200	4005	0,8	—	40,0	10,0	21

Reismehlversuche.

Protokoll No.	Anfangsgewicht g	Gewicht nach 5 Hungertagen g	Verabfolgt wurden: Phlorizin g	Reisstärke g	pro kg Körpergewicht	Leberfettgehalt pCt.
49	6610	6240	1,3	62,0	10,0	18
50	6220	5890	1,2	59,0	10,0	24

Wenn die Versuche No. 13, 33 und 14 aus Gründen, die ich später erörtern werde, ausgeschaltet werden, dann ergeben sich folgende Durchschnittswerthe:

Weizenmehl	12	pCt.
Reismehl	20	„
Kartoffelmehl . . .	20,5	„
Roggenmehl	26	„
Gerstenmehl . . .	35	„
Hafermehl	43	„

Weizen und Hafer stehen sich also diametral gegenüber. Und zwischen diesen beiden Extremen lassen sich Kartoffeln, Reis, Roggen und Gerste gradatim einreihen.

Die Schlüsse, die sich aus diesen Versuchsreihen ergeben, sind also diese: Die Oxydationswege der Mehle sind verschiedene: Ein kleiner Theil geht den hepatischen, transglykogenen Weg, die Mehrzahl wird aglykogen vom Organismus verwerthet.

In der Pädiatrie ist rein klinisch diese Differenz bisher nicht zu Bewusstsein gelangt. Nur hier und da findet sich in der Literatur ein

kaum beachteter Hinweis darauf, dass die Mehle keineswegs ernährungstherapeutisch gleichwerthig sind[1]).

Anders jedoch in der internen Medicin. Hier drängt sich die differente Wirkung der Amylaceen beim Diabetiker sofort auf. Und das bisher ungelöste Problem der Haferkur dürfte einen Weg zur Lösung gefunden haben. Wir wissen, dass es in manchen schwersten Fällen von Diabetes gelingt, durch eine Hafercur drohendes Coma abzuwenden und die Acidosekörper zum Verschwinden zu bringen. Dieser Effect der Haferkur ist heute wohl allgemein anerkannt. Dagegen war der Mechanismus der Hafercur bislang unklar.

v. Noorden[2]) fasst drei verschiedene Möglichkeiten ins Auge: Im Hafer sind unbekannte extrahirbare Stoffe vorhanden, die den Kohlehydratumsatz in der Leber specifisch beeinflussen. Oder die Hafercur wirkt durch die „Dichtung" des Nierenfilters. Oder aber das „Kohlehydrat des Hafers verhält sich beim Abbau und bei seinen weiteren Schicksalen im Körper anders als gewöhnliche Stärke anderer Provenienz." Der erste Punkt wäre acceptabel, nur sind bisher keine derartigen Stoffe dargestellt worden und vom „Avenin" Sanson's[3]) ist es still geworden. Der zweite Punkt erledigt sich dadurch, dass bei Nierendiabetes (Phlorizin) keine Nierendichtung eintritt und der Hafer dennoch die gleichen Wirkungen (Leberverfettung) entfaltet. Dagegen scheint v. Noorden mit der Annahme einer relativen Spezifität des Haferstärkekohlehydrates aller Voraussicht nach das Richtige getroffen zu haben. Die Spezifität ist keine absolute, das beweisen die mit Gerste bei Diabetes erzielten Erfolge. Dagegen lassen die Befunde von S. Lang und mir keinen Zweifel daran übrig, dass eine Differenz der einzelnen Getreidemehlkohlehydrate gegenüber Enzymen und Bakterien besteht. S. Lang[4]) fand, dass Weizen- und Haferstärke vom diastatischen Pankreasferment different abgebaut werden, dass Haferstärke mehr Maltose, weniger Dextrose in der Zeiteinheit liefert als Weizenstärke. Ich habe unabhängig von Lang dieselben Untersuchungen, die ja aufs innigste mit meinem Arbeitsthema verknüpft waren, ausgeführt und bin zu gleichen Befunden gekommen, die ich aber im Gegensatz zu Lang in anderer Richtung ausgebaut habe. Lang brachte seine Resultate in Beziehung zur Hafercur und musste zugeben, dass, wenn die Haferstärke hauptsächlich als Maltose resorbirt wird, die Wirkung des Hafermehls dann noch unverständlicher erscheint. Die günstige Wirkung der Hafermehlkur müsse also auf anderen unbekannten Factoren beruhen.

Es ist erklärlich, dass diese an und für sich ganz logische Betrachtungsweise auf einem todten Punkt endigen musste. Für mich ergab sich dagegen aus meinen Befunden die Schlussfolgerung, dass die Haferstärke für die Darmflora ein quantitativ und qualitativ besseres Nährsubstrat bilden müsse als die Weizenmehlstärke. Diese Annahme ist

1) Jacobi, Gerhardt's Handbuch der Kinderheilkunde. 1877.
2) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 1910.
3) Sanson, Comptes rendus de l'académie. 1883.
4) Lang, Diese Zeitschrift. Bd. 8. H. 1.

experimenteller Prüfung leicht zugänglich. Nimmt man dextroseäquivalente Theile von Weizen- und Hafermehl, diastasirt sie und lässt sie dann bakteriell vergären, dann muss erwartet werden, dass die Säurebildung in der Zeiteinheit beim Hafer stärker ist als beim Weizen. Und diese Annahme findet sich gesetzmässig bestätigt. Ich werde im zweiten Theil meiner Untersuchungen hierauf ausführlich zurückkommen.

Man ist also berechtigt, von einer relativen Specifität des Haferstärkekohlehydrates zu sprechen. Aber diese allein macht das Wesen der Hafermehlwirkung nicht aus, sondern erst im Verein mit einer in ganz bestimmten Bahnen sich bewegenden Vergährung. Und diese letztere ist vielleicht ebenso wichtig, wie die differente Constitution der verschiedenen Kohlehydrate. Denn dort, wo aus unbekannten Gründen die Vergährung atypisch erfolgt, ist auch der Hafer für den Diabetiker unverwerthbar.

Dieser Anschauung kommt die Naunyn'sche Hypothese der Haferwirkung bereits ganz nahe. Naunyn[1]) glaubt nicht an eine „elektive Toleranz für das Kohlehydrat der Hafergrütze“, sondern nimmt eine günstige Wirkung von im Darm gebildeten Gährungsproducten des Hafermehls an. „Welchen Nähr- (Calorien-) Werth dann diese Gährungsproducte besitzen, entzieht sich der Berechnung, sie können aber, abgesehen von diesem ihrem eigentlichen Nährwerthe von Nutzen für den Diabetischen werden, z. B. als leicht oxydable Körper gegen die Acidose usw.“

Einen indirecten Beweis für diese Hypothese erbrachte Naunyn durch die Arbeit seines Schülers Lipetz[2]). Dieser stellte folgende Thesen auf: Beruht die günstige Wirkung des Hafers auf Vergährungsproducten, dann müssen diese Vergährungsprocesse sehr intensiv sein. Folglich muss auch die Darm- bezw. Stuhlbakterienmenge bei Hafermehldiät eine grössere sein als normaler Weise. Und in der That fand sich während der Haferperiode starke Vermehrung der Stuhlbakterien.

v. Noorden steht der Naunyn'schen Auffassung skeptisch gegenüber. Seiner Meinung nach müsse der Darm auf so hochgradige Gährungsprocesse mit Verdauungsstörungen und stärkstem Meteorismus reagiren. Dieser Einwand ist meines Erachtens nicht stichhaltig. Es kommt in erster Linie auf die Qualität der Gährungsssäure an. Von der Milchsäure z. B. wissen wir, dass sie selbst in Dosen von 10—20 g an Säuglinge als Therapeuticum verabfolgt worden ist und zwar gerade um Diarrhöen zu beheben. Und Meteorismus ist wenigstens beim Säugling keineswegs obligat für Kohlehydratüberfütterung, sondern tritt mitunter ebenso hochgradig bei Eiweissmast auf. Und der erfahrene Thierphysiologe Kellner schreibt gerade bezüglich dieses Punktes: Hinsichtlich der Bekömmlichkeit und Schmackkaftigkeit steht der Hafer an der Spitze aller Körnerarten; Verdauungsbeschwerden, Aufblähen, Dickblütigkeit, die bei anderem Körnerfutter nicht selten sind, treten nach Haferfütterung kaum auf. Daher ist er auch als Kraftfutter für das empfindlichste unter den

1) Naunyn, Diabetes melitus. 1906. S. 393.

2) Lipetz, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56.



Nutzthieren, das Pferd, so hoch geschätzt, dass man ihn bei der Haltung dieser Thiere nur sehr ungern und dann auch nur theilweise durch andere Futter ersetzt[1]).

Auch Lüthje[2]) gab noch kürzlich bezüglich der Hafermehlcur der Vermuthung Ausdruck, dass fermentative, uns noch unbekannte Processe im Spiele sein müssten. Er gibt zu bedenken, dass die verschiedenen Pflanzenstärken keineswegs als einheitliche Körper zu gelten haben, mithin die Haferstärke möglicher Weise sich chemisch different verhält. Wenn man ferner annimmt, dass bei Diabetes „die mangelhafte Ausnützung des Zuckers die Folge einer fermentativen Erschöpfung", bezw. „in den schwersten Fällen einer mehr oder minder vollkommenen Vernichtung der hier in Betracht kommenden Fermentfunction" ist, so liegt der Nutzen einer „Toleranzschonung" auf der Hand. Andererseits kann man sich vorstellen, „dass eine geschädigte oder erschöpfte Fermentfunction durch bestimmte excitatorische Mittel gereizt und gestärkt wird". Eine solche „excitatorische Wirkung" besitzt vielleicht die Haferstärke[3]).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Enzyme und die Bakterien des Darms eine uns noch unbekannte Rolle bei dem Abbau der verschiedenen Kohlehydrate spielen müssen. Das Kohlehydrat des Weizens wird wesentlich anders abgebaut als das der Gerste und des Hafers. Beim Weizenmehl scheint der Abbau im Wesentlichen bei der Zuckerstufe Halt zu machen; Hafer und Gerste werden in der Hauptsache vergährt.

Es fragt sich nun, um welche Gährungsproducte bezw. Oxydationsstufen es sich hier handelt. Sind es Gährungssäuren vom Typ der Milchsäure oder wird das Haferkohlehydrat über die Zuckersäure oxydirt? Die Theorie Rosenfeld's gibt hier eine präcise Antwort. Da das Hafermehl die Leberverfettung nicht zu verhindern vermag, muss es den anhepatischen Weg gehen, wird vom Diabetiker oxydirt und verwerthet. Solche Substanzen sind die Zuckersäuren: Glykonsäure, Glykosamin, Zuckersäure. Ueber diese Stufen geht nach der Auffassung Rosenfeld's der Zuckerabbau. Und wir wissen durch Baumgarten's Untersuchungen, dass der Diabetiker, der das intacte Dextrosemolekül nicht zu verwerthen vermag, das aufgespaltete Dextrosemolekül, die Kohlehydratsäuren, mit Leichtigkeit oxydirt. „Der Diabetiker zeigt alle Kriterien des glykogenen Weges". „Wenn man dem Diabetiker ein von ihm oxydirbares Kohlehydrat geben will, so muss es ein solches sein, dass daraus nicht Glykogen gebildet wird. Aus Glykonsäure, aus Glykosamin und aus Zuckersäure in den beschriebenen Mengen wird kein Glykogen gebildet und alle drei Stoffe werden, wie Baumgarten gefunden hat und wie ich durch Untersuchungen an Diabetikern bestätigen kann, von Zuckerkranken glattweg oxydirt"[4]). Auf diesen Thatsachen fussend, vermag sich Rosenfeld auch nicht der Theorie Naunyn's von der Dyszoamylie bei Diabetes

1) Kellner, Die Ernährung der landwirthschaftlichen Nutzthiere. 1906. S. 329.
2) Lüthje, Therapie der Gegenwart. 1910. H. 1.
3) Lüthje, l. c.
4) Rosenfeld, l. c.



anzuschliessen. Nicht die mangelnde Glykogenbildung sei Ursache der Glykosurie, sondern gerade das über Glykogen verarbeitete Kohlehydrat wird vom Diabetiker nicht verwerthet.

Dass nun die Gährungssäuren vom Charakter der Milchsäure etc. nicht die ausschlaggebende Rolle spielen, glaube ich daraus schliessen zu können, dass es den Klinikern nicht gelungen ist, mit Milchsäure auch nur entfernt derartige verblüffende Erfolge bei Diabetes zu erzielen wie mit Hafermehl. Gewiss wird bei der Vergährung des Hafers auch Milchsäure gebildet werden, aber ihre Menge kann meines Erachtens nicht ausschlaggebend sein.

Mittels der Rosenfeld'schen Versuchsanordnung lässt sich die Frage leider nicht angehen, da reine Milchsäure in den erforderlichen Dosen meist den vorzeitigen Exitus der Thiere herbeiführt. Das milchsaure Natron vermag die Leberverfettung nicht zu verhindern, ein Beweis, dass es also den anhepatischen Weg geht.

Hund 55. Gewicht 6700 g. Nach 5 Hungertagen 6475 g. Am 6. und 7. Tag je 1,3 g Phlorizin und 50,0 g Natr. lact. (ca. 8,0 g pro Kilo). Leberfettgehalt 43 pCt.

Hund 56. Gewicht 4180 g. Nach 5 Hungertagen 3920 g. Am 6. und 7. Tag je 0,8 g Phlorizin und 39,0 g Natr. lact. (ca. 10,0 g pro Kilo). Leberfettgehalt 36 pCt.

Aus dieser Thatsache lässt sich also hinsichtlich des Hafermehlabbaues kein Schluss ziehen. Die Frage: ob Gährungs-, ob Kohlehydrat-

Tabelle 1.*)

Tag	Diät	Zucker absol.	Aceton in g
1.	Strenge Diät	16,12 9,24 24,70 50,06	3,267
2.	do.	8,4 12,6 21,00	2,350
3.	Gemüsetag	4,96	2,158
4.	do.	0 0	2,1
5.	200 g Hafer, 80 g Glidin, 240 g Butter	5,81 3,4 9,21	1,008
6.	do.	9,04 2,08 11,12	0,868
7.	do.	14,00 1,00 15,00	0,990
8.	do.	0 0	0,434
9.	Gemüsetag	0 0	0,56

*) Aus Lampé, l. c. Tabelle 2.

säure, kann nur indirect beantwortet werden durch Hinweis auf Baumgarten's Entdeckung einerseits und die Thatsache andererseits, dass eine Milchsäuretherapie des Diabetes von der Bildfläche verschwunden ist. Dagegen kann umgekehrt behauptet werden, dass die Gährungssäuren beim Abbau des Weizenmehles ohne Bedeutung sind. Denn wenn die Gährungssäuren hier eine Rolle spielen, dann müssten wir eine Fettleber erwarten, die gerade bei Weizenmehl nicht auftritt. Weizenmehl und Stärke lassen ja auch die Ketonurie und Glykosurie unbeeinflusst bezw. vermehren sie, weil ihr Abbau über Zucker führt, der nicht verwerthet werden kann. Anders Gerste und Hafer. Als anhepatisches Kohlehydrat muss das Hafermehl antiacetonurisch wirken. Und in der That lassen sich aus der Literatur über Hafermehlcuren überreichliche Belege dafür erbringen. Besonders instructiv sind die Tabellen 1—5.

Tabelle 2.*)

Tag	Diät	Zucker absolut	Aceton in g
1.	Stenge Diät und 70 g Weissbrot vertheilt	56,3	1,730
2.	do.	33,0	1,062
3.	Strenge Diät und 100 ccm Rahm	21,9	—
4.	do.	6,0	1,032
5.	Gemüsetag und 100 ccm Rahm	3,6	1,260
6.	do.	0,35	0,871
7.	200 g Hafer, 60 g Glidin, 300 g Butter	1,20	0,144
8.	do.	6,40	0,377
9.	do.	1,6	0,262
		0	—
		1,6	
10.	Gemüsetag	0	0,896
11.	do.	0	0,720
12.	Gemüsetag und 75 g zubereit. Fleisch	0	0,837
13.	do.	0	1,008

Tabelle 3.)**

Datum	Harnmenge	Spez. Gewicht	Reaction	Zucker pCt.		Zucker abs.		Aceton	$FeCl_3$	Diät
				polar.	red.	polar.	red.	pCt.		
19./20. Nov.	2000	1015	s.	Nyl. neg.	—	—	—	Spur	neg.	Gemüse u. 150 g Fleisch
20./21. „	1400	1021	„	do.	—	—	—	„	„	do.
21./22. „	1500	1016	„	0,11	0,53	1,65	8,0	„	„	250 Hafer
22./23. „	2200	1010	„	0,22	0,57	4,84	12,5	„	„	do.
23./24. „	1800	1010	„	Nyl. neg.	—	—	—	„	„	Gemüse wie vorher
24./25. „	1000	1023	„	do.	—	—	—	„	„	do.
25./26. „	2500	1025	„	3,08	3,66	77,0	91,58	„	„	268 g Weisbrot
26./27. „	2200	1031	„	5,28	5,44	116,16	119,61	„	„	do.
27./28. „	1000	1024	„	1,21	1,83	13,31	20,09	„	„	Gemüse u. 150 g Fleisch
28./29. „	1200	1020	„	0,11	0,6	1,32	7,19	„	„	do.
29./30. „	2200	—	„	1,65	1,93	36,3	42,69	„	„	250 g Hafer
30. Nov. 1. Dez.	2000	1013	„	2,13	2,95	46,2	59,04	„	„	do.
1./2. „	1100	1015	„	Nyl. neg.	—	—	—	„	„	Gemüse u. 250 g Fleisch

*) Aus Lampé, l. c. Tabelle 4. **) Aus Lüthge, l. c.

Tabelle 4*).

Tag	Diät	Zucker	Aceton	Eisenchlorid-reaction	Ammoniak g
1.	Strenge Diät	50,4	2,1	++	3,2
2.	do.	48,3	2,4	++	3,8
3.	do.	58,9	3,1	++	4,3
4.	Gemüsetag	28,2	2,1	++	2,9
5.	do.	20,3	1,9	++	2,8
6.	Hafer 250 g	38,3	1,9	++	2,4
7.	do.	40,3	1,3	+	1,6
8.	do.	30,0	0,9	+	1,5
9.	do.	20,1	0,6	+	1,1
10.	Gemüsetag	8,0	0,8	+	1,3
11.	do.	2,3	1,2	+	1,8
12.	Hafer	18,3	0,5	—	0,9
13.	do.	5,6	0,1	—	0,9
14.	do.	0	0,05	—	1,0
15.	Gemüsetag	0	0,1	—	0,8
16.	do.	0	0,1	—	0,8
17.	Strenge Diät	0	0,15	—	0,7
18.	do.	0	0,18	—	1,0
19.	Strenge Diät u. 20 g Brot	0	0,12	—	0,9
20.	do.	0	0,13	—	0,8

*) Aus v. Noorden, l. c., S. 313.

Tabelle 5.*)

Datum	Harnmenge	Spez. Gewicht	Zuckerin pCt.	Zucker in g	$FeCl_3$	Aceton in g	N	NH_3	Diät
26. 1.	?	1037	6,0	?	++	?	—	—	Nicht controlirt
27. 1.	3500	1033	4,6	161	++	4,06	—	3,32	Streng und 150 g Brot
28. 1.	4350	1030	4,0	174	++	7,42	—	5,22	do.
29. 1.	4300	1030	4,0	182	++	6,62	—	2,62	do.
30. 1.	5150	1030	3,3	170	++	8,04	—	4,50	Streng und 75 g Brod
31. 1.	3750	1035	1,66	62	++	5,77	—	4,31	Gemüsetag mit 5 Eiern
1. 2.	4300	1020	1,4	60	++	6,57	—	2,93	300 g Hafer, 350 g Butter
2. 2.	3000	1023	2,25	67	++	4,92	—	?	dasselbe mit 100 g Roborat
3. 2.	2700	1019	1,88	51	+	2,02	—	2,01	200 g Hafer, sonst dasselbe
4. 2.	2200	1017	1,2	26	+	0,84	—	0,39	Gemüsetag mit 5 Eiern
5. 2.	2000	1018	0,4	8	+	0,66	—	0,40	do.
6. 2.	3000	1026	1,9	57	+	2,71	—	1,02	Gewöhnliche strenge Diät, aber Mittags Fleisch
7. 2.	3500	1028	1,4	49	+	4,37	—	1,88	do.
8. 2.	3000	1021	1,1	36	+	2,31	—	1,02	do.
9. 2.	2900	1023	1,3	38	++	4,35	—	?	do.
10. 2.	3000	1027	1,2	36	++	2,31	—	1,02	do.
11. 2.	1650	1026	0,5	8	+	0,54	—	0,34	Gemüsetag mit 5 Eiern
12. 2.	3300	1017	0	0	0	0,62	—	0,34	do.
13. 2.	3000	1014	0	0	0	0,36	4,1	0,10	250 g Hafer, 300 g Butter, 100 g Roborat
14. 2.	2400	1016	0	0	0	0,23	3,1	0,16	do.
15. 2.	2020	1015	0	0	0	0,11	3,4	0,13	do.
16. 2.	2000	1019	0	0	0	0,32	4,4	?	Gemüsetag, 5 Eigelb

*) Aus v. Noorden, l. c. S. 313.

Eigene diesbezügliche Versuche.

1. Hund 62. Gewicht nach 4 Hungertagen 6130 g.

Am 5. Tag 1,5 g Phlorizin. Harnmenge[1]) 130 ccm = 18,5 Dextrose.

Am 6. Tag 1,5 g Phlorizin. Harnmenge 150 ccm = 19,1 Dextrose.

Am 7. Tag 1,5 g Phlorizin + 20,0 g Weizenmehl in 200,0 ccm Wasser per os. Harnmenge 190 ccm = 25,2 Dextrose.

Am 8. Tag 1,5 g Phlorizin + 25,0 g Hafermehl (fettfrei) in 200,0 ccm Wasser per os. Harnmenge 130 ccm = 19,2 Dextrose.

Das Hafermehl führt also nicht zu der gleichen Steigerung der Harnzuckermenge wie beim Weizenmehl.

2. Hund 64. Gewicht nach 5 Hungertagen 6260 g.

Am 6. Tag 1,2 g Phlorizin. Harnmenge 250 ccm = 20,0 Dextrose.

Am 7. Tag 1,2 g Phlorizin, ferner 50,0 g Weizenstärke per os in 150 ccm Aq. destill. Harnmenge 430 ccm = 34,0 Dextrose.

Am 8. Tag 1,2 g Phlorizin, ferner 50,0 g Haferstärke per os in 150 ccm Aq. destill. Harnmenge 400 ccm = 24 Dextrose.

Der Hund wurde nicht katheterisirt.

v. Noorden betont nun bei Besprechung seiner Hafercur, dass dieselbe nicht unfehlbar sei. Es ist interessant, dass derartige Ausnahmefälle auch bei meinen Mehlfütterungsversuchen vorkommen. Meine ersten Versuchsreihen führten monatelang stets zu den gleichen Ergebnissen: Weizenmehl — Glykogenleber; Hafermehl — Fettleber. Dann aber wurde die Reihe jäh unterbrochen durch eine Fettleber von 50 und 41,9 pCt. bei Weizenmehl und eine Glykogenleber von 16 pCt. bei Hafermehl. Diese Befunde machten ausgedehnte Controlversuche nothwendig, bei denen sich herausstellte, dass gelegentlich das Weizenmehl auch den aglykogenen Weg gehen kann. Beim Hafermehl habe ich unter 11 Versuchen nur einmal die oben erwähnte Ausnahme erhoben. Aber auch die Nachprüfung der Rosenfeld'schen Fundamentalversuche — Dextrose per os beim Phlorizinhund — ergab Aehnliches. Unter 14 Versuchen mit Dextrose- und Saccharoseverabfolgung per os fielen zwei völlig aus der Reihe heraus. Es fand sich in beiden Fällen eine Fettleber von 32 bezw. 46 pCt.

Protokollnummer		Fettgehalt der Leber
18	Dextrose per os	12,4 pCt.
22	do.	10,08 "
23	do.	9,2 "
24	do.	10,9 "
25	do.	10,98 "
26	do.	**46,0** "
27	do.	11,7 "
28	do.	10,7 "
29	do.	13,8 "
30	Saccharose	9,7 "
51	do.	10,76 "
52	do.	**32,95** "
53	do.	10,22 "
54	do.	12,3 "

1) Der Hund erhielt während der ganzen Versuchsdauer täglich die gleiche Menge Brunnenwasser (200 ccm). Katheterisirt.



Also auch hier seltene Ausnahmen von der Regel. Sie werden aber ohne Zwang verständlich, wenn wir bedenken, dass bei dieser Versuchsanordnung mit einem Factor gerechnet werden muss, der uns im Grunde völlig unbekannt ist: der Darmflora. Wir nehmen sie als normal und gegeben hin und erwarten, dass ihr complicirtes Räderwerk jeweils in gleichem Sinne abläuft, eine Annahme, die anscheinend nicht immer zutrifft. Es folgt daraus, dass also mitunter vom Weizenmehl der anhepatische, vom Hafermehl der hepatische Weg eingeschlagen werden kann, oder dass eventuell beide Wege gleichzeitig betreten werden können. Ein solches Verhalten ist aber keineswegs ohne Beispiel. Rosenfeld[1]) hat gezeigt, dass z. B. das Glycerin sich ganz analog verhält. Glycerin kann vom Diabetiker anhepatisch verwerthet werden, kann aber ebenso gut auf hepatischem Wege die Meliturie vermehren und die Acidosekörperausscheidung ungünstig beeinflussen. Warum es das eine Mal aglykogen, das andere Mal transglykogen abgebaut wird, ist unbekannt. In allen diesen Versuchen haben wir uns eben mit der unberechenbaren Function der Enzyme und Darmflora abzufinden.

Ganz ähnlich verhält es sich auch mit dem Rosenfeld'schen Fundamentalversuche. Er gelingt Dutzende von Malen, misslingt aber gelegentlich auch einmal.

Ich komme nun zu einem Einwand, der eventuell gegen die Haferfettleber gemacht werden könnte. Das Hafermehl ist unser fettreichstes Getreidemehl und es wäre denkbar, dass die grosse Menge Fett, die wir per os einführen, schon genügen könnte, um die Fettleber zwanglos zu erklären. Ich habe Hafermehl verschiedenster Provenienz benutzt; der Fettgehalt schwankte von 4 bis 7,5 pCt.

Dieser Einwand wird nun eigentlich durch die Gerstenmehlfettleber erledigt. Denn die Gerste ist fettarm; der höchste Fettgehalt meiner Gerstenmehle betrug 1,2 pCt. Ich habe trotzdem eine Reihe Hunde mit fettfreiem Hafermehl gefüttert und — vielleicht zufällig — gerade hierbei die höchsten Fettprocente in der Leber erhalten.

Wie ich schon früher erwähnte, ist die von v. Noorden angenommene Specifität des Hafers nur eine relative, bedingte, denn aus Lampé's umfassenden Arbeiten haben wir gelernt, dass die Gerste dem Hafer hinsichtlich der therapeutischen Wirkung sehr nahesteht. Allerdings geht der Zuckergehalt des Harns meist nicht ganz so stark herunter wie beim Hafer, und die Ketonurie wird erheblich weniger günstig beeinflusst. Ich erinnere hier an die oben citirten Tabellen von Lampé. Auf die Gerste folgt der Buchweizen, den der Diabetiker aber schon erheblich schlechter verwerthet als Gerste, noch ungünstiger wirken Reis, dann Kartoffeln auf Glykosurie und Acidosekörperausscheidung. Und den Beschluss bildet wie bekannt das Weizenmehl. Und diese empirisch gefundene Lampésche Skala findet, mit der Rosenfeld'schen Versuchsanordnung nachgeprüft, ihre wissenschaftliche Bestätigung.

Das eine scheint sicher zu sein, dass bei der Weizenmehlvergährung keine erhebliche Milchsäurebildung auftritt. Wie weit dagegen Milchsäure-,

1) Rosenfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 16.



Alkohol-, Essigsäure- und Ameisensäure-Vergährung beim Hafer ineinander greifen, ob vielleicht der eine oder andere Gährungstyp vorwaltet und die anderen erwähnten Producte nur als Nebenproducte auftreten, entzieht sich der Kenntniss.

Auf Grund klinischer Erfahrungen glaube ich nicht, dass beim Hafermehl die Milchsäure- u. s. w. Gährung vorwaltet. Auch müssten, um eine so erhebliche Leberverfettung zu bewirken, die gebildeten Milchsäuremengen ausserordentlich gross sein. Das Hafermehl müsste so zu sagen quantitativ zu Milchsäure abgebaut werden, was unwahrscheinlich ist. Denn in derartigen Mengen gebildet, müsste ausserdem die Milchsäure toxisch wirken. Schliesslich ist zu bedenken, dass eine so hochgradige Milchsäurebildung theoretisch nicht denkbar ist, weil bei einem bestimmten Säuregrade des Nährsubstrates die Vergährung ihr Ende erreicht.

Ich habe bereits erwähnt, dass ich die verblüffende Toleranz des Diabetikers für das Hafermehl im letzten Grunde darauf zurückführe, dass es als aufgespaltener Zucker: Glykonsäure, Glykosamin, Zuckersäure, zur Resorption gelangt. Ich glaube, dass wir berechtigt sind, neuere Forschungen auf dem Gebiete der Katalyse hier eventuell heuristisch verwerthen zu können. Schade[1]) betont, dass eine Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels im menschlichen Organismus durch chemische Mittel statthaben kann. „Trotz aller noch bestehenden Unklarheiten besitzt der Nachweis, dass die Einzelreactionen des intermediären Kohlehydratstoffwechsels, soweit solche bekannt sind im Wesentlichen auch katalytisch als rein chemische Processe reproducirt werden können, für die Therapie eine grosse principielle Bedeutung. Denn dieser Nachweis lässt es auf Grund der Analogie der katalytisch therapeutischen Metallwirkungen im Bereich des Möglichen erscheinen, dass der Ablauf jener Zuckerabbauprocesse, die im Diabetes gestört sind, durch künstliche chemische Beeinflussung gefördert werden kann.“ Bekannt ist ja die enorme Beeinflussung des bacillären Milchsäuregährungsprocesses durch Salzionen. Schade weist direct auf die Möglichkeit hin, dass bei der Hafercur vielleicht „chemische Differenzen in der Nahrung, selbst solche, die unseren analytischen Methoden noch nicht einmal zugänglich sind, von der einschneidendsten Bedeutung“ sein können. „Besonders scheint mir das Fluor auf etwaige Beeinflussungen des Kohlehydratstoffwechsels hin eine Prüfung zu verdienen“.

Merkwürdiger Weise besitzen auch die Karlsbader Thermen, von denen ein günstiger Einfluss auf den Diabetes selbst beim Fehlen einer diätetischen Behandlung angenommen werden muss (Naunyn u. A.), unter allen bekannten Quellen einen ausnehmend hohen Fluorgehalt (ca. 0,005 g im Liter). — Und schliesslich sei noch erwähnt, dass nach Schulz[2]) gerade die Samenkörner der Gramineen dieses Halogen als einen ihrer Bestandtheile in wechselnder Menge aufweisen.

1) Schade, Die Bedeutung der Katalyse für die Medicin. 1908. S. 129.
2) Citirt nach Schade.



Es wäre daher möglich, dass quantitative Differenzen im Mineralbestand der Mehle Veranlassung geben, katalytisch Tempo und Energie des Abbaus der Stärkekohlehydrate zu beeinflussen. Um die Dextrose zu verbrennen, muss der Diabetiker sie aufgespalten erhalten. Der Abbau des Weizenmehls endet mit der Zuckerstufe, beim Hafermehl muss durch irgend einen zweiten Factor, der im Hafermehl oder in der Darmflora bzw. den Darmenzymen zu suchen ist, dieser Abbau noch einen Schritt weiter gehen.

Ein derartiger Abbau ist von den Physiologen anerkannt. „Es steht also nichts der Annahme entgegen, dass ein Weg, auf dem die Verbrennung der d-Glykose im Organismus erfolgt, der ist, dass Traubenzucker zu Glykonsäure und Zuckersäure oxydirt wird, dass die Zuckersäure in Tartronsäure und Glycerinsäure und letztere über Brenztraubensäure oder Milchsäure zu Kohlensäure und Wasser zerfällt[1]." Bezüglich der Glykonsäure und ihrer nächsten Verwandten wissen wir aber noch sehr wenig hinsichtlich der Wechselbeziehungen zum Stoffwechsel der Kraftspender und der Mineralien.

Dass stereochemische Verhältnisse bisher beim Diabetes zu wenig beobachtet worden sind, darauf hat schon Lang[2]) hingewiesen. Und doch legt die verschiedene Oxydation z. B. der Links- und Rechtsweinsäure, das differente Verhalten stereoisomerer Mannosen, Arabinosen, Methylglykoside im normalen Organismus nahe, die hohe Bedeutung der molecularen Configuration nicht zu übersehen. Lang macht mit Recht darauf aufmerksam, dass dieselben Beziehungen, wie sie zwischen Oxydations- und Spaltungsfermenten und stereochemischer Formel einer Substanz bestehen, auch für Synthesen bewirkende Fermente Geltung haben können.

Ein Beispiel, wie gross der Einfluss der Structur selbst allernächster Zuckerarten bei bakteriellen Vergährungen ist, citirt Röhmann. So bildet z. B. der Friedländer'sche Bacillus aus Mannit Milchsäure, aber keine Bernsteinsäure; dagegen umgekehrt aus Dulcit keine Milchsäure, aber Bernsteinsäure.

Es ist nun natürlich sehr die Frage, ob diese bakteriellen Processe in vitro mit den Lebensvorgängen im Organismus gleichgesetzt werden können. Röhmann[3]) glaubt dies jedoch bejahen zu dürfen. „Wir können in der That, ohne mit bisher bekannten Thatsachen in Widerspruch zu gerathen, annehmen, dass die Kohlehydrate möglicher Weise in ähnlicher Weise im Organismus zersetzt und weiter umgewandelt werden, wie dies durch Spaltpilze geschieht."

Es ist bekannt, dass bei der Hafercur sich häufig Oedeme entwickeln, deren Genese noch unbekannt ist. Diese Oedeme wären leicht verständlich, wenn wir annehmen (v. Noorden), dass unter Haferwirkung eine Dichtung des Nierenfilters eintritt. In diesem Falle käme es zur Anhäufung harnfähiger Substanzen. Ich habe aber bereits Bedenken gegen

1) Röhmann, Biochemie. 1908. S. 167.
2) Lang, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55.
3) Röhmann, l. c. S. 178.



diese Hypothese geäussert. Denn beim Phlorizindiabetes fehlt die Nierendichtung und der Hafer entfaltet doch seine specifische Wirkung. Blum[1]) hat darauf aufmerksam gemacht, dass der durch die Acidose an Alkali verarmte Organismus auf Zuführung von Natr. bicarb. mit Oedemen antwortet, weil die Gewebe das von aussen zugeführte Salz und das zur Erhaltung des osmotischen Gleichgewichtes nothwendige Wasser energisch retiniren. Das Hafermehl ist nun aber zu salzarm, um die Pathogenese der Oedeme auf diese Weise verständlich machen zu können.

Baer[2]) hat die Beobachtungen der Kliniker, dass bei protrahirten Inanitionszuständen oder bei NaCl-Entziehung Oedeme auftreten, experimentell bestätigen können. Er ist geneigt, anzunehmen, dass der Mangel an harnfähigen Stoffen bei intacten Nieren genau ebenso zu Oedemen führen kann, wie der Ueberfluss z. B. von NaCl bei Niereninsufficienz. Dieser Gedankengang liesse sich möglicher Weise auf die Haferödeme übertragen. Der schwer diabetische Organismus ist im Inanitionszustand, es liegt nicht aus der Welt, anzunehmen, dass der Mangel an harnfähigen Substanzen zu Oedemen führt. Mohr[3]) macht darauf aufmerksam, dass in Falta'schen Experimenten der NH_3-Coefficient bei der Hafermehlcur nicht absinkt und denkt an eine gestörte Harnstoffsynthese. Diese Beobachtung bildet eine weitere Stütze für die Anwendung der oben erläuterten Baer'schen Hypothese auf die Haferödeme.

1) Blum, Verhandl. d. Congresses f. innere Medicin. Wiesbaden 1909.
2) Baer, Ueber Wasserausscheidung und Oedembildung in Inanitionszuständen. Strassburg 1907.
3) Mohr, Münch. med. Wochenschr. 1910.

XXXVIII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Kgl. Charité zu Berlin.

Ueber das Verhalten des Dünndarmsaftes und -Extraktes, ferner des Extraktes einiger Bacillen (Coli, Streptokokken) gegenüber Casein, Lecithin, Amylum.

Ein Beitrag zur functionell-diagnostischen Prüfung der Fäces auf Fermente des Pankreas.

Von

Th. Brugsch und **N. Masuda**-Tokio.

Einen der functionell-diagnostisch wichtigsten Nachweise bildet für uns der Trypsinnachweis, sei es in dem Magensafte oder Fäces. Die wesentlichste Frage ist dabei die, ob dieser Nachweis beim Gesunden stets mit Sicherheit gelingt, wodurch andererseits ein negativer Nachweis für die Frage des Abschlusses des Pankreassaftes vom Darm und damit weiterhin überhaupt für eine Pankreaserkrankung entscheidend wird.

Je einfacher und je sicherer sich dieser Nachweis gestaltet, um so grösseren Anspruch hat dann der Trypsinnachweis, in den Besitz der Klinik überzugehen.

In jüngster Zeit hat sich nun die sogenannte Caseinmethode von Gross bezw. von Fuld auch als klinische Untersuchungsmethode zum Nachweis proteolytischer Fermente und so auch zum Nachweis des Trypsins bewährt und wir besässen in dieser scharfen und leicht ausführbaren Methode entschieden eine bequeme diagnostische Methode, wenn es sich herausstellte, dass mit ihr unter normalen Verhältnissen stets ein proteolytisches Ferment, sei es im Magensafte oder Fäces, nachzuweisen wäre, welches wir mit Sicherheit als Trypsin ansprechen können. Beide Bedingungen müssten erfüllt sein, wenn die Methodik für die Klinik brauchbar sein soll.

Was zunächst nun die Frage des Nachweises eines proteolytischen, bei schwach alkalischer Reaction wirksamen Fermentes beim Gesunden, also unter normalen Verhältnissen im Magensaft anbetrifft, so ist bekanntlich dieser Nachweis, wenn auch nicht häufig, so doch mitunter nicht möglich, trotz Verabreichung von Oel oder Magnesia usta per os. Es ist also diese Methode nicht so sicher, dass man den negativen Nachweis von proteolytischem, bei alkalischer Reaction wirksamem Ferment auf ein Fehlen von Pankreassaft im Darme beziehen könnte.

Wie steht es nun mit den Fäces? Wenn man diese im Verhältniss von 1 : 5, ja 1 : 10 mit Wasser intensiv verreibt, filtrirt und das Filtrat



durch ein Berkefeldfilter sterilisirt, so hat bei normalen Fäces dieses Filtrat die Eigenschaft, innerhalb 24 Stunden 2 ccm einer 1prom. Casein-Sodalösung zu verdauen. Stellt man dabei nach Fuld folgenden Reihenversuch so an, dass in einer Reihe von Eprouvetten je 2 ccm der Caseinlösung mit fallenden Mengen von Fäcesextract (1 : 5 oder 1 : 10) versetzt (1,0—0,8—0,6—0,4—0,2—0,1 . . . ccm) und 24 Stunden im Brutschrank bei 37° belassen werden, so vermögen meist noch 0,4 ccm des Fäcesextractes das Casein zu verdauen, so dass einige Tropfen einer Eisessig-Alkohol-Wassermischung keine Trübung ergeben. Dieses Verhalten hat sich nach den Erfahrungen des einen von uns (Brugsch) als eine allgemein geltende Regel für die Fäces des Gesunden herausgestellt, wobei sich andererseits auch gezeigt hat, dass das Fehlen des Pankreassaftes im Darm z. B. bei Carcinom des Pankreaskopfes den Nachweis proteolytischen Fermentes negativ gestaltet, unter Innehaltung einer derartigen Versuchsanordnung. Diese Versuche sind auch von Werzberg auf Veranlassung von Brugsch in grösserem Umfange mit gleichem Resultate fortgesetzt.

Könnte man nun durch vielfache Autopsien bei Pankreaserkrankungen den Nachweis erbringen, dass stets eine Pankreaserkrankung, bei der es zum Versiegen der Saftsecretion kommt, mit einer negativen Trypsinprobe in den Fäces nach unserer Versuchsanordnung einhergeht, so würde damit gewissermaassen der statistische Beweis für die diagnostische Brauchbarkeit der Methode erbracht werden. Da indessen in dieser Hinsicht das Material nur gering ist, müssen wir die Brauchbarkeit der Methode wissenschaftlich auswerthen. Es lässt sich nämlich a priori gegen die Caseinmethode ins Feld führen, dass nach Untersuchungen von Cohnheim das Darmferment Erepsin zwar im Allgemeinen nicht native coagulirbare Eiweisskörper spaltet, dass es aber doch auf Casein einwirkt. Damit wäre die Brauchbarkeit des Caseins zum Nachweis des Trypsins in den Fäces allerdings stark in Zweifel zu ziehen, da im Darm ja neben Trypsin das Erepsin wirksam wird[1]). Wir haben nun, um die Frage, wie gross die Verdauungskraft des Erepsins gegenüber dem Casein ist, zu untersuchen, eine Reihe von Versuchen an Hunden angestellt, wobei das Casein in der Fuld'schen Versuchsanordnung zum Nachweis — also ganz entsprechend wie bei dem Nachweis in den Fäcesextracten — Verwendung fand.

Zunächst wurde bei einem Hunde eine Vella-Thiry-Fistel im oberen Theil des Jejunums ausgeführt und der Darmsaft nach Fütterung des Hundes mit Milch und Weissbrot durch einen Katheter gewonnen.

Bei einem Reihenversuch in folgender Form:

Casein	2 ccm	2 ccm	2 ccm	2 ccm	2 ccm	2 ccm
+ Darmsaft	1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	0,1

zeigt sich nach 24 Stunden nirgends eine vollständige Verdauung, doch fiel (in den concentrirteren Versuchen) das Casein nicht coagulirt aus. Wir müssen also in diesem Versuche eine minimale Verdauung des Caseins

1) cfr. hierzu die Arbeit von Frank und Schittenhelm, Vorkommen und Nachweis von Trypsin und Erepsin im Magen-Darmcanal. Diese Zeitschrift. 8. Bd. 1. H.

anerkennen. Wir erwähnen noch, dass wir zur Controle, um die ereptische Wirksamkeit des Darmsaftes darzuthun, einige Cubikcentimeter des unverdauten Darmsaftes mit Seidenpepton versetzten und dass nach 24 stündigem Stehen im Brutschrank und nach Stehen im Eisschrank Thyrosinnadeln ausgefallen waren.

Wir haben bei diesem Darmsaft des Weiteren auch die Beeinflussung von Stärke und Lecithin festgestellt.

1 proc. Stärkelösung (nach Wohlgemuth)	Darmsaft	Nach 24stündigem Stehen bei 37°, versetzt mit einigen Tropfen $^1/_{10}$ N.-Jodlösung. Färbung:
5 ccm	1,0	gelb
5 ccm	0,5	violett
5 ccm	0,25	„
5 ccm	0,1	„
5 ccm	0,05	violett-blau

Also auch hier zeigt sich eine geringe Diastasewirkung. Ebenso fanden wir im Darmsaft deutliche Spaltung von Lecithin.

Benutzt wurde Lecithin-Agfa in Verdünnung von 1 : 20.

Lecithinemulsion	Darmsaft	Nach 24stündigem Stehen, titrirt mit $^1/_{10}$ N.-KOH-Lösung und Phenolphthalein als Indicator. Verbraucht ccm $^1/_{10}$ N.-KOH:
5 ccm	2 ccm	0,65
4 ccm	2 ccm	0,55
3 ccm	2 ccm	0,4
3 ccm	2 ccm	0,5
2 ccm	2 ccm	0,35
1 ccm	2 ccm	0,3

Die Versuche wurden noch an verschiedenen Tagen wiederholt; sie ergaben bezüglich der Caseinverdauung ein gleiches Resultat; desgl. bezüglich der Verdauung der Stärke. Die Lecithinverdauung erwies sich in einem zweiten und dritten Versuch als ebenso stark; beispielsweise:

Lecithin-Agfa in Verdünnung 1 : 20	Darmsaft	Nach 24stünd. Stehen im Brutschrank und Titration mit $^1/_{10}$ N.-KOH und Phenolphthalein. Verbraucht ccm $^1/_{10}$ N.-KOH:
5 ccm	0,5	0,6
5 ccm	0,4	0,5
5 ccm	0,3	0,6
5 ccm	0,2	0,65
5 ccm	0,3	0,4

Der ca. 10 kg schwere Hund wurde nunmehr mit Chloroform getödtet, der Darm frisch herausgenommen, der Dünndarm sehr sauber gewaschen und abgeschabt, mit Wasser und Kieselguhr stark zerrieben, ausgepresst (Buchner'sche Presse) und durch einen Berkefeldfilter filtrirt. Der Fisteltheil des Dünndarmes wurde für sich in gleicher Weise verarbeitet. Die Schleimhaut des letzteren erscheint blässer, als die des übrigen Darms.

Fisteldünndarmextract-Caseinversuch:



1 prom. Casein-Sodalösung	Darmextract	Nach 24 stündigem Stehen im Brutschrank und Zusatz von Essigsäure-Alkohol
0,2 ccm	1,0 ccm	Ausflockung
0,2 ccm	0,8 ccm	„
0,2 ccm	0,6 ccm	„
0,2 ccm	0,4 ccm	„
0,2 ccm	0,2 ccm	„

Es zeigt sich also keine Verdauung des Caseins. Allerdings wurde auch Seidenpepton nicht gespalten.

Der übrige Dünndarmextract zeigt dagegen eine minimale Verdauung des Caseins, d. h. 1 ccm Darmsaft verdaut nach 24 Stunden 2 ccm Caseinlösung nicht vollständig, sondern nur insoweit, dass auf Zusatz von einigen Tropfen der Essigsäure-Alkohol-Wassermischung eine deutliche Trübung, keine Ausflockung eintritt.

Was die Stärkeverdauung des Darmextractes anbelangt, so zeigt sich hier Folgendes:

Lecithin-Agfa (1 : 20 H_2O)	Fisteldünndarmextract	Nach 24 stündigem Stehen im Brutschrank und Titration mit $^1/_{10}$ N.-KOH und Phenolphthalein. Verbraucht ccm $^1/_{10}$ N.-KOH:
2 ccm	1,0 ccm	0,5
2 ccm	1,0 ccm	0,85
	Dünndarmextract des übrigen Dünndarms	
2 ccm	1,0 ccm	0,6
2 ccm	1,0 ccm	1,0
2 ccm	2,0 ccm	1,6

Diastaseversuche:

1 proc. Stärkelösung	Fisteldünndarmextract	Nach 24 stünd. Stehen im Brutschrank zeigt sich beim Versetzen mit einigen Tropfen $^1/_{10}$ N.-Jodlösung folgende Färbung:
5 ccm	1,0	violett
5 ccm	0,5	„
5 ccm	0,2	blau
5 ccm	2,0	hellgelb
5 ccm	1,0	violett-gelb
5 ccm	0,5	„
5 ccm	0,2	violett
5 ccm	0,1	violett-blau

Es wurde nun ein zweiter Hund getödtet und die Dünndarmschleimhaut in gleicher Weise verarbeitet wie bei dem ersten Hunde: es zeigte sich eine minimale Caseinverdauung (1 ccm des Dünndarmextractes vermögen nach 24 stündigem Stehen im Brutschrank das Casein nicht vollständig zu verdauen. Die Stärke wird ebenfalls, wenn auch nur schwach, abgebaut, Lecithin gespalten (conform wie in den ersten Versuchen).

Um die Möglichkeit auszuscheiden, dass etwa der Darmschleimhaut noch anhaftendes Trypsin die wenn auch geringe Verdauung des Caseins verursacht, haben wir nun einem Hunde das Pankreas total exstirpirt; nach vier Tagen wurde bei dem getödteten Hunde der Dünndarm wie in den



früheren Versuchen auf das Extrakt verarbeitet. Das Resultat dieser Versuche war folgendes:

1 prom. Casein-Sodalösung	Dünndarmextract	Nach 24stünd. Stehen im Brutschrank zeigt sich auf Zusatz von einigen Tropfen Essig-Alkohol-Wasser
2 ccm	2 ccm	grobflockige Trübung
2 ccm	1 ccm	„ „
2 ccm	0,5	„ „
2 ccm	0,5	„ „

Vielleicht war die Grobflockigkeit in dem Versuche, wo 2 ccm Darmsaft zugesetzt wurden, nicht so stark, indessen fühlen wir uns nicht berechtigt, hier von einer Caseinverdauung zu sprechen. Was die Stärkeverdauung anbetrifft, so liess sich eine geringe Stärkeverdauung nicht ableugnen:

Stärke (1 proc.)	Darmsaft	Nach 24stünd. Stehen im Brutschrank zeigt sich beim Versetzen mit einigen Tropfen einer $^{1}/_{10}$ N.-Jodlösung folgende Färbung:
5 ccm	2,0	violett
5 ccm	1,0	„
5 ccm	0,5	blau-violett

Lecithin wurde deutlich gespalten:

Lecithin (1 : 20)	Dünndarmextract	Nach 24stündigem Stehen im Brutschrank und Titration mit $^{1}/_{10}$ N.-KOH und Phenolphthalein. Verbraucht ccm $^{1}/_{10}$ N.-KOH.
5 ccm	1,0	1,5
5 ccm	1,0	1,6

Nach diesen unseren Versuchen müssen wir also sagen, dass eine stark caseolytische Wirkung der Fäcesextracte beim Hunde wie Menschen nach den eben angeführten Erfahrungen nicht wohl auf das Erepsin der Darmwand bezogen werden kann; ja es erscheint uns nicht absolut ausgeschlossen, dass die Caseinverdauung der Dünndarmextrakte lediglich auf Spuren von Trypsin, die an den Dünndarmwänden haften, zurückzuführen ist. Dagegen müssen wir auch nach unseren Versuchen dem Dünndarmsafte wie der Dünndarmwand eine Lecithinase wie eine Amylase zusprechen. Lecithinspaltende Wirkung und amylumspaltende Wirkung der Fäcesextracte sind also nicht ohne weiteres für die Anwesenheit von Pankreasfermenten beweisend.

Nun haben in jüngster Zeit Frank und Schittenhelm (l. c.) auf ein ereptisches Ferment in den Fäces hingewiesen; es fragt sich nun, könnte vielleicht jenes in den Fäces vorhandene Ferment, ohne von der Darmwand abzustammen, die caseolytische Wirkung der Fäcesextracte erklären? Man denkt da sogleich an die Bakterien der Fäces. Escherich und Pfaundler geben nämlich schon an, dass Bacterium coli ereptisch wirkt (citirt nach Glaessner und Stauber, Biochem. Ztschr. Bd. 25. S. 208.); eine Angabe, die von Glaessner und Stauber bestätigt wurde (l. c.). Wir haben deshalb auch versucht, das Verhalten von Colibakterienvaccinen, die wir uns selbst durch Extraction auf Agar



frisch gewachsener Coliculturen herstellten, gegenüber Casein zu prüfen. Die Vaccinen wurden durch Filtration im Berkefeldfilter keimfrei gemacht:

1 prom. Casein-Sodalösung	Colivaccine	Nach 24stünd. Stehen im Brutschrank und Zusatz einiger Tropfen Essigsäure-Alkohol-Wassermischung
2 ccm	2 ccm	keine Trübung
2 ccm	1 ccm	" "
2 ccm	0,5	"

Es hatte also die Colivaccine das Casein verdaut; die Bouillonculturen der Colibakterien hatten indessen nicht, wie hervorgehoben sein mag, eine derartige caseolytische Wirkung. Auch die Colicultur zeigte einen geringen Einfluss auf Stärke, und einen deutlicheren spaltenden Einfluss auf das Lecithin:

Lecithin-Agfa (Verdünnung 1 : 20)	Colivaccine	Nach 24stünd. Stehen im Brutschrank. Zur Titration mit Phenolphthalein verbraucht ccm $^1/_{10}$ N.-KOH	
5 ccm	1,0	1,25	1,2
5 ccm	1,0	1,3	1,2
5 ccm	0,5	1,25	1,1
		2 Versuchsreihen	

Stärkelösung (1 proc.)	Colivaccine	Nach 24stünd. Stehen im Brutschrank und Versetzen mit einigen Tropfen $^1/_{10}$ N.-Jodlösung zeigt sich folgende Färbung
5 ccm	1,0	violett
5 ccm	0,5	"

In einer weiteren Versuchsreihe wurde ein ganz gleiches Resultat erhalten:

1 prom. Casein-Sodalösung	durch Berkefeld filtrirte Colivaccine	Nach 24stündigem Stehen bei 37°
2 ccm	2 ccm	ganz verdaut
2 ccm	1 ccm	wenig verdaut
2 ccm	0,5	unverdaut

Lecithinspaltung:

Lecithin-Agfa 1 : 20	filtrirte Colivaccine	Nach 24stünd. Stehen im Brutschrank u. Titration mit $^1/_{10}$ N.-KOH und Phenolphthalein verbraucht
5 ccm	1,0	1,1 ccm
5 ccm	1,0	1,3 ccm

Amylumspaltung:

Stärke 1 proc.	filtrirte Colivaccine	Nach 24stündig. Stehen bei 37° tritt beim Versetzen mit einigen Tropfen $^1/_{10}$ N.-Jodlösung
5 ccm	2,0	gelbe Färbung
5 ccm	1,0	violette
5 ccm	0,5	blauviolette

Negativ hinsichtlich Amylum- und Caseinverdauung fielen hingegen Versuche mit Staphylokokkenvaccine aus, die nur Lecithin spaltet:

Lecithin-Agfa 1 : 20	Vaccine	Nach 24stünd. Stehen im Brutschrank verbraucht zur Titration mit Phenolphthalein ccm $^1/_{10}$ N.-NaOH
5 ccm	5,0	1,35 ccm
5 ccm	5,0	1,40 ccm
5 ccm	5,0	1,50 ccm



Resumiren wir, so kann die Wirkung des Darmerepsins nicht die starke Spaltung des Caseins der Fäcesextracte erklären. Die Wirkung der Coliextracte spricht dafür, dass bei den Fäcesextracten nicht nur das Trypsin als caseolytisches Ferment in Frage kommen kann; indessen erscheint es doch, als ob in der grösseren Verdünnung der Fäcesextracte nach unserer Versuchsanordnung die caseolytische Wirkung dieser Extracte in der Hauptsache auf das Trypsin zu beziehen ist; dafür sprechen einmal unsere Erfahrungen am Krankenbette und dann die Erfahrungen am Hundexperiment, wo bei richtig ausgeführten Pankreasgangunterbindungen bzw. bei totaler Pankreasexstirpation[1]) die caseolytische Wirkung der Fäcesextracte (1 : 10) fehlt. Danach halten wir uns berechtigt, das Fehlen der caseolytischen Wirkung der Fäcesextracte in der Verdünnung 1 : 5 oder 1 : 10 mit Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse in Zusammenhang zu bringen. Da Darmsaft, ferner Colivaccine Lecithin deutlich spaltet, ferner im geringen Maasse auch Amylum, erscheinen fermentative Eigenschaften der Fäcesextracte nach dieser Richtung hin functionell-diagnostisch für die Pankreasdiagnostik weniger verwerthbar.

1) Wir können hierin Gross (Deutsche med. Wochenschr., 1909, No. 15) und Goldschmidt (Deutsche med. Wochenschr., 1909, No. 12) bestätigen.

XXXIX.

Aus der II. medicinischen Klinik der Kgl. Charité zu Berlin.

Ueber den Gehalt der Fäces an tryptischem und diastatischem Ferment bei normaler Verdauung, im Fieber und im diarrhoischen Stuhl.

Von

Dr. **K. Hirayama,** Tokio.

Die Thatsache, dass in jedem Stuhl auch bei stärkerer Verdünnung der Fäces ein caseinverdauendes, in der Hauptsache auf Trypsin zu beziehendes Ferment aufzufinden ist, ist bereits in der vorigen Arbeit von Brugsch und Masuda erwähnt. Wir haben nun diese Frage selbst auf Veranlassung von Prof. Brugsch zunächst an normalen Stühlen erprobt und geben die Resultate mitsammt der Beschreibung unserer Versuchsanordnung wieder.

Der Stuhl wurde mit 1 prom. Na_2CO_3-Lösung fein verrieben in dem Verhältniss 1 : 10 (in einigen Fällen 1 : 5). Nunmehr wurde filtrirt und das Filtrat zur Reihenuntersuchung verwandt[1]). Zur Verdauung wurde 1 prom. Caseinlösung in 1 prom. Natriumcarbonat verwandt. Ein Reihenversuch wurde folgendermaassen angestellt:

A	B	C	D	E	F
2 ccm Caseinlösung + 0 Filtrat	2 ccm Caseinlösung 1 ccm Kothfiltrat	2 ccm Caseinlösung 0,7 ccm Kothfiltrat	2 ccm Caseinlösung 0,5 ccm Kothfiltrat	2 ccm Caseinlösung 0,3 ccm Kothfiltrat	2 ccm Caseinlösung 0,1 ccm Kothfiltrat

Nach 24 stündigem Stehen im Brutofen, nachdem zuvor etwas Chloroform zu jeder Eprouvette zugesetzt und tüchtig durchgeschüttelt worden war, wurden zu jeder Eprouvette 7 Tropfen einer Essigsäure-Alkohol-Mischung (5 Essigsäure, 45 Alkohol, 50 Wasser) zugesetzt. Da, wo kein Casein verdaut worden war, fiel dieses in Flocken aus (stets in der Controlprobe A). War ein Theil des Caseins verdaut, so trat eine mehr minder intensive Trübung ein, und war alles Casein verdaut, so blieb die Probe klar. Im Folgenden bezeichnen wir die totale Verdauung als + Probe, die Trübung als ± Probe, die Fällung als — Probe.

Es sollen nun im Folgenden unsere Untersuchungen an anscheinend normalen Stühlen folgen.

1) Sehr zweckmässig ist es, das Filtrat durch ein Berkefeldfilter zu filtriren.



No.	Name	Klinische Diagnose	Beschaffenheit des Kothes	Verdünnung des Kothes	Probe B (2 : 10)	Probe C (2 : 0,7)	Probe D (2 : 0,5)	Probe E (2 : 0,3)	Probe F (2 : 0,1)
1.	R.	Myopathie des Herzens	geformt	1 : 10	+	+	+	+	+
2.	M.	"	"	1 : 10	+	+	+	+	+
3.	R.	Asthma bronchiale	"	1 : 10	+	+	+	+	±
4.	K.	"	"	1 : 10	+	+	+	+	±
5.	W.	Pleuritis	"	1 : 10	+	+	+	+	±
6.	P.	Neurasthenie	breiig	1 : 10	+	+	+	+	+
7.	Sch.	Lues	geformt	1 : 10	+	+	+	±	±
8.	B.	Hysterie	"	1 : 10	+	+	+	±	±
9.	Pf.	Sarkom	"	1 : 10	+	+	+	+	±
10.	Cr.	Mitralinsufficienz	weich	1 : 10	+	+	+	+	±
11.	W.	gesund	geformt	1 : 10	+	+	+	+	+
12.	L.	"	weich	1 : 10	+	+	+	+	+

Es zeigt sich aus dieser Reihe von Versuchen an normalen Stühlen, dass wir stets im normalen Stuhl ohne sonderliche Vorbereitung des Patienten Trypsin nachweisen können, und zwar ist die tryptische Kraft des Stuhles in Einheiten ausgedrückt, wenn wir als Einheit diejenige Trypsinmenge ansehen, die einen Cubikcentimeter 1 prom. Caseinlösung in 24 Stunden vollständig verdaut, in den Versuchen 3, 4, 5, 9, 10 = $\frac{10 \times 2}{0,3} = \frac{2 \times 10 \times 10}{3} =$ 66 Einheiten, in den Versuchen 7 und 8 = $\frac{2 \times 10 \times 10}{0,5} =$ 40 Einheiten, in den Versuchen 1, 2 und 1, 12 = $\frac{2 \times 10 \times 10}{1} =$ 200 Einheiten (event. noch höher)[1]).

Wie ist nun der Trypsingehalt der Fäces im Fieber? Wir haben diese Fragestellung darum so allgemein gewählt, weil bekanntermaassen stark erhöhte Temperatur meist mit Darniederliegen der Appetenz einhergeht, was darauf schliessen lässt, dass die Saftsecretion der Verdauungsdrüsen im Fieber vielleicht nicht die normalen Werthe erreicht. Wir wählten zu unseren Versuchen in der Hauptsache Tuberculöse und Pneumonische.

No.	Name	Klinische Diagnose	Fiebersteigerung am Tage d. Stuhlabsetzung	Stuhlbeschaffenheit	Stuhlverdünnung	Probe B 2 : 1,0	Probe C 2 : 0,7	Probe D 2 : 0,5	Probe E 2 : 0,3	Probe F 2 : 0,1
1.	R.	Tubercul. pulmon.	38°	weich	1 : 10	+	+	+	+	±
2.	M.	Pneumonie	38	"	1 : 10	+	+	+	+	±
3.	Sch.	Sarkom d. Mediast.	38—39	geformt	1 : 10	+	+	+	+	+
4.	B.	Tubercul. pulmon.	38	"	1 : 10	+	+	+	+	±
6.	Th.	"	38	weich	1 : 10	+	+	+	+	+
5.	R.	"	38	geformt	1 : 10	+	+	+	+	+
7.	R.	"	über 38	breiig	1 : 10	+	+	+	±	±
8.	H.	"	"	geformt	1 : 10	+	+	+	+	±
9.	Schn.	"	über 39	"	1 : 10	+	+	+	+	±

1) cfr. hierzu die Untersuchungen von R. Goldschmidt, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, No. 12, der als untere Grenze (ohne bestimmte Diät und Drastica) 10—12 Einheiten findet, bei Einhaltung einer bestimmten Diät und nach einem Drasticum 50 Einheiten.



Ueberblicken wir diese vorhergehende Tabelle, so können wir sagen, dass die Untersuchungen des tryptischen Fermentgehaltes der Fäces im Fieber nicht für eine Verminderung des Trypsingehaltes derselben sprechen.

Eine weitere Frage erschien uns von Interesse, ob die Form, in welcher die Fäces entleert werden, von besonderem Einfluss auf deren Fermentgehalt ist, insbesondere, ob gerade der diarrhoische Stuhl der geeignetste ist zum Nachweis des tryptischen Fermentes in den Fäces. Wir lassen im Folgenden unsere diesbezüglichen Untersuchungen folgen.

No.	Name	Klinische Diagnose	Beschaffenheit des Stuhls	Verdünnung des Stuhls	Probe B 2:1,0	Probe C 2:0,7	Probe D 2:0,5	Probe E 2:1,3	Probe F 2:0,1
1.	Frau P.	Hysterie	n. Abführmitteln flüssig, theils geformt	1 : 10	+	+	±	—	—
2.	Frau B.	Sarkom des Unterschenkels, Lungenmetastase	dünnflüssig	1 : 10	+	+	+	±	—
3.	Frau P.	Nephritis	n. Abführmitteln diarrhoisch	1 : 10	±	—	—	—	—
4.	Frau F.	Basedow	dünnflüssig (spontan)	1 : 10	+	+	+	+	±
5.	I. S.	Tubercul. pulmon., Darmulcera	diarrhoisch	1 : 10	±	±	±	—	—
6.	R.	Asthma	"	1 : 10	+	+	+	+	±
7.	F.*)	Basedow	"	1 : 5	+	+	+	±	±
8.	H.	Myopathie d. Herzens	"	1 : 10	+	+	±	±	±

*) Zwei weitere Male dasselbe Ergebniss.

Auch hier zeigt sich, dass bis auf Fall 3 und 5 mit herabgesetztem tryptischem Fermentgehalt die diarrhoischen Fäces an sich allein annähernd normalen Fermentgehalt aufweisen; da indessen, wie die oben erwähnten beiden Fälle lehren, mitunter zum mindesten im diarrhoischen Stuhl auch ein sehr niedriger Fermentgehalt des Stuhles vorkommen kann, so wird es sich empfehlen, künftighin bei Anstellung des Fermentnachweises in den Fäces kein Abführmittel vorher geben zu lassen.

Schliesslich wollen wir noch an 3 Fällen von Icterus aus verschiedenen Ursachen zeigen, dass ein Fettstuhl an sich, dessen Genese nicht durch eine Pankreaserkrankung zu erklären ist, den tryptischen Fermentnachweis nicht hindert; nur muss man eventuell bei sehr saurem Fettstuhl für eine genügende Neutralisirung durch Natriumcarbonat sorgen.

No.	Name	Klinische Diagnose	Beschaffenheit des Stuhles	Verdünnung des Stuhls	Probe B 2:1,0	Probe C 2:0,7	Probe D 2:0,5	Probe E 2:0,3	Probe F 2:0,1
1.	B.	Carcinom d. Gallenblase	weich	1 : 10	±	±	±	±	—
2.	M.	Icterus (Magencarcinom)	"	1 : 10	+	+	+	+	+
3.	?	Icterus (Verdacht auf Pankreaserkrankung	"	1 : 10	+	±	—	—	—



Dass beim Abschluss des Pankreassaftes vom Darm der tryptische Nachweis nicht gelingt, mag hier ausdrücklich hervorgehoben werden, insofern sprach auch der positive Trypsinbefund im Fall 3 unbedingt dagegen, dass der Icterus durch Verlegung desjenigen Theiles des Choledochus zu Stande gekommen ist, der gemeinsam mit dem Ductus Wirsungianus an der Papilla Vateri mündet.

Des weiteren hat uns die Frage nach der Wirksamkeit des diastatischen Fermentes in den Fäces interessirt; allerdings kann hier a priori dem Nachweis dieses Fermentes keine so grosse Bedeutung beigemessen werden, als nämlich sowohl der Pankreassaft als auch der Darmsaft (wenn auch im geringeren Maasse) ein derartiges Ferment enthält.

Wir wandten zum Nachweis des diastatischen Fermentes die Wohlgemuth'sche Methodik an.

Man beschickt eine Reihe Reagenzgläser mit absteigenden Mengen der zu untersuchenden Fermentlösung, fügt zu jedem Röhrchen 5 ccm einer 1 proc. Stärkelösung — hergestellt aus Kahlbaum's „löslicher Stärke“ — und bringt sämmtliche Gläschen in ein Wasserbad oder einen Thermostaten von 40°.

Man lässt sie 24 Stunden digeriren. Nach Ablauf dieser Frist werden sie herausgenommen, mit kaltem Wasser bis fingerbreit vom Rande aufgefüllt und zu jedem Gläschen je ein Tropfen einer $\frac{N}{10}$ Jodlösung zugefügt. Dabei beobachtet man je nach dem Abbau der Stärke verschiedene Färbungen, wie dunkelblau, blauviolett, rothgelb und gelb.

Als + wurde eine deutliche gelbe Färbung bezeichnet, als ± eine Violettfärbung, als — eine Blaufärbung. Im Uebrigen verdünnten wir den Stuhl in gleicher Weise, wie bei dem Nachweis des tryptischen Fermentes in den Fäces mit 1 proc. Na_2CO_3-Lösung (in dem Verhältniss 1 : 10 event. 1 : 5).

1. Normale Fälle.

No.	Name	Klinische Diagnose	Beschaffenheit d. Stuhles	Verdünnung	Probe B 5 : 1,0	Probe C 5 : 0,7	Probe D 5 : 0,5	Probe E 5 : 5,3	Probe F 5 : 0,1
1.	R.	Myopathie des Herzens	geformt	1 : 10	+	+	±	—	—
2.	Fr. M.	„	„	1 : 10	+	+	+	+	±
3.	R.	Asthma bronchiale	„	1 : 10	±	—	—	—	—
4.	W.	Pleuritis	„	1 : 10	±	±	±	—	—
5.	P.	Neurasthenie	breiig	1 : 10	—	—	—	—	—
6.	Sch.	Lues	geformt	1 : 10	+	±	±	—	—
7.	B.	Hysterie	„	1 : 10	+	+	+	±	—
8.	Pf.	Sarkom	„	1 : 10	+	+	±	±	±
9.	Cr.	Mitralinsufficienz	weich	1 : 10	+	+	±	±	—
10.	W.	gesund	geformt	1 : 10	+	±	—	—	—
11.	L.	„	weich	1 : 10	—	—	—	—	—

Es zeigt sich hier, dass bei ganz gesunden und bei normalen Stuhlverhältnissen der Gehalt an diastatischem Ferment bald vorhanden sein kann, bald fehlen kann. Man kann daher nicht etwa aus dem

Vorhandensein oder einem Fehlen desselben auf eine Pankreaserkrankung schliessen[1]).

Was nun das diastatische Ferment bei dünnflüssigen Stühlen anbelangt, so zeigt sich hier Folgendes:

No.	Name	Klinische Diagnose	Stuhlbeschaffenheit	Verdünnung des Stuhles	Probe B 5 : 1,0	Probe C 5 : 0,7	Probe D 5 : 0,5	Probe E 5 : 0,3	Probe F 5 : 0,1
1.	Frau P.	Hysterie	flüssig, geformt (n. Abführmitt.)	1 : 10	±	+	±	—	—
2.	Frau B.	Sarkom des Unterschenkels	dünnflüssig	1 : 10	—	—	—	—	—
3.	Frau P.	Nephritis	diarrhotisch (n. Abführmitteln)	1 : 10	—	—	—	—	—
4.	Frau F.	Basedow	"	1 : 10	±	—	—	—	—
5.	"	"	"	1 : 10	+	±	±	—	—
6.	"	"	"	1 : 10	±	—	—	—	—
7.	I. S.	Tubercul. pulmon.	"	1 : 10	—	—	—	—	—
8.	R.	Asthma	"	1 : 10	±	±	—	—	—
9.	H.	Myopathie d. Herzens	"	1 : 10	±	—	—	—	—

Vergleicht man diese Befunde mit den an normalen Stühlen erhobenen, so zeigt sich ganz deutlich eine Herabsetzung des diastatischen Fermentes im diarrhoischen Stuhl.

Schliesslich sei noch das Verhalten des diastatischen Fermentes im Fieberstuhl studirt.

No.	Name	Klinische Diagnose	Fiebersteigerung i. Laufe des Tages der Stuhlabsetzg.	Stuhlbeschaffenheit	Stuhlverdünnung	Probe B 5 : 1,0	Probe C 5 : 0,7	Probe D 5 : 0,5	Probe E 5 : 0,3	Probe F 5 : 0,1
			°							
1.	R.	Tubercul. pulmon.	39	weich	1 : 10	—	—	—	—	—
2.	M.	Pneumonie	38	"	1 : 10	—	—	—	—	—
3.	Sch.	Sarkom d. Mediast.	38 – 39	geformt	1 : 10	+	+	+	±	±
4.	B.	Tubercul. pulmon.	38	"	1 : 10	±	—	—	—	—
5.	Th.	"	38	weich	1 : 10	—	—	—	—	—
6.	R.	"	38	geformt	1 : 10	±	±	±	—	—
7.	R.	"	über 38	breiig	1 : 10	—	—	—	—	—
8.	H.	"	"	geformt	1 : 10	—	—	—	—	—
9.	Schn.	"	39	"	1 : 10	+	±	—	—	—

Hier lässt sich keine bestimmte Beziehung des diastatischen Fermentes zum Fieber herausfinden. Bald ist es reichlich vorhanden, bald fehlt es. Alles in allem können wir daher dem diastatischen Fermentnachweis in den Fäces weder in diagnostischer noch in pathologisch-physiologischer Beziehung (wenigstens nicht in dieser Versuchsanordnung) eine besondere Bedeutung für das Pankreas zuschreiben, wohl aber dem tryptischen Ferment.

(Diese Versuche wurden im December 1909 abgeschlossen.)

1) Mit Absicht wurde die Stuhlverdünnung 1:10 gewählt, weil ein stärkerer Stuhlextract ev. ein aus Coli oder Darmsaft stammendes diastatisches Ferment enthalten kann.

XL.

Aus der II. medicinischen Klinik der Kgl. Charité zu Berlin.

Ueber die Ausscheidung verfütterter Aminosäuren bei Leber- und Stoffwechselkrankheiten.

Von

Dr. **N. Masuda,** Tokio.

Dass aus den Aminosäuren Alanin und Glykokoll im Organismus Harnstoff gebildet wird, ist eine durch das Thierexperiment und durch Erfahrungen am Menschen erhärtete Thatsache. Wenn nun auch bei diesem Process der Harnstoffbildung die Leber nicht den einzigen Ort der Harnstoffbildung darstellt, so kommt ihr doch hier die hauptsächlichste Function zu, und es ist daher nicht verwunderlich, wenn man versucht hat, durch Verfütterung von Aminosäuren eine Functionsprüfung der Leber zu gewinnen. Derartige Versuche sind beispielsweise in ausgedehnterem Maasse von Glaessner[1]) unternommen worden. Wenn auch Glaessner zu anscheinend brauchbaren Ergebnissen in dieser Hinsicht gekommen ist, so sind seine Versuchsresultate trotzdem nicht verwerthbar, schon aus dem Grunde, weil sie im stricten Gegensatz zu allen bisherigen Erfahrungen stehen. Wenn Glaessner findet, dass der normale Organismus im Stande sei selbst grössere Mengen von Aminosäuren, wenn sie als solche verfüttert werden, zu verwerthen — es handelt sich dabei z. B. um Verfütterung von 20 g Glykokoll, Alanin, Asparaginsäure —, so sind diese Erfahrungen von vornherein überholt, nachdem es gelungen war, schon bei Verfütterung von geringen Mengen Aminosäuren diese wieder im Harn aufzufinden und zwar mittelst directer Methoden. Es sei hier nur auf die Arbeiten von Embden (Congress für innere Medicin, 1905, S. 304), Plaut und Reese und Andere verwiesen. Es kann heute keine Frage sein, dass beispielsweise von 20 g Glykokoll und 20 g Alanin selbst der Gesunde einen nicht unerheblichen Antheil wieder ausscheidet (cfr. Brugsch und Schittenhelm, Diese Zeitschrift, Bd. IV). Glaessner's negative Resultate müssen also durch die Methodik bedingt sein, und in der That hat sich die Glaessner'sche Methodik in dem hiesigen Laboratorium für die quantitative Bestimmung der Aminosäuren als nicht zuverlässig erwiesen. Die anderen bisherigen Methoden (Pflüger, Boh-

1) Diese Zeitschrift. Bd. 4. S. 336.



land-Krüger) zur quantitativen Bestimmung der Aminosäuren sind ebenfalls nicht absolut zuverlässig, und die Auffindung der Aminosäuren im Harn mittelst der Naphthalinsulfosäure stellt eine ausgezeichnete präparatorische nicht aber quantitativ-analytische Methode dar. Um indessen die Verfütterung der Aminosäuren und eine eventuell vermehrte Ausscheidung derselben als functionelle Methode für die Klinik auszubauen, bedarf es einer leicht ausführbaren Methode, die zugleich sichere quantitative Ausschlüsse giebt. In dieser Hinsicht ist die Formoltitrirungsmethode von Henriques und Sörensen[1]) für unsere Zwecke durchaus geeignet. Es soll dabei gar nicht auf die Frage eingegangen werden, ob der sogenannte Aminosäurenstickstoff wirklich lediglich aus Aminosäurenstickstoff besteht. Als Beweis der Brauchbarkeit der Methode hat sich aber in unseren Versuchen ergeben, dass zum Harn zugesetzte Aminosäuren (Glykokoll oder Alanin) quantitativ wieder gefunden wurden.

Versuch mit Alanin und Glykokoll.

Versuch No.	Harnmenge	Verabreichte Aminosäuren in g	Amino-säure-N	Wieder-gefundener Aminosäure-N	In pCt. der verfütterten Aminosäuren
I.	Gleicher Harn 100 ccm	nihil	0,0083	—	—
II.	Gleicher Harn 100 „	Alanin 0,05 g (0,0077 N)	0,0153	0,0070	91
III.	Gleicher Harn 100 „	Glykokoll 0,05 g (0,0093 N)	0,0171	0,0088	95

Wenn wir zu 100 ccm Harn 0,05 g Alanin oder 0,05 g Glykokoll beimischen, müssen wir insgesammt 0,016 g bzw. 0,0176 Aminosäure-N im Harne wiederfinden. Die Fehlergrösse in unseren Versuchen ist also sehr gering (cfr. die Tabelle). Wir werden also der Methode zutrauen dürfen, dass wir die nach Verfütterung von Aminosäuren wieder ausgeschiedenen Aminosäurenmengen annähernd quantitativ nachweisen können. Wir geben im folgenden die Methodik wieder, wie sie von uns entsprechend den Angaben der Autoren geübt worden ist. Diese Titrirungsmethode[2]) gründet sich auf die Thatsache, dass, wenn zu einer Aminosäurelösung eine neutralisirte Formollösung zugesetzt wird, die Aminogruppe unter dem Einfluss des Formols eine Methylenverbindung bildet; in Folge dessen ist es möglich, die Menge der vorhandenen Carboxylgruppen titrimetrisch zu bestimmen.

In einem 100 ccm-Messkolben werden 50 ccm Urin abgemessen, Phenolphthalein (1 ccm einer $^1/_2$ proc. Lösung) und 2 g festes Bariumchlorid hinzugefügt. Nach Umrühren wird eine gesättigte Lösung von $Ba(OH)_2$ zugefügt; nun füllt man bis 100 ccm auf, schüttelt gut und lässt den Kolben ca. 15 Minuten lang stehen, worauf man durch einen trockenen Filter filtrirt. 80 ccm des klaren roten Filtrates (= 40 ccm Harn) werden in einen 100 ccm-Messkolben gebracht, worauf man die

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 60. S. 1.

2) Handbuch d. biochemischen Arbeitsmethoden. Bd. III, spec. Theil II. S. 816.

Flüssigkeit durch Zusatz von $^1/_5$ n-HCl mit Lackmuspapier als Indicator neutralisirt und bis auf 10 ccm verdünnt. In gleichen Theilen, z. B. in 40 ccm (= 16 ccm Harn) bestimmt man in dem einen Theil das Ammoniak (nach Krüger-Reich-Schittenhelm) während in anderen die Formoltitrirung nach Sörensen ausgeführt wird.

Zu der Ausführung der Titrirung sind nöthig: a) eine Lösung von 0,5 g Phenolphthalein in 50 ccm Alkohol + 50 ccm Wasser, und b) eine Formolmischung, die für jede Versuchsreihe frisch hergestellt werden muss. 50 ccm käuflichem (30—40proc.) Formol werden 1 ccm Phenolphthaleinlösung und darnach $^1/_5$ n-Barytlauge bis zum ganz schwachen rosa Farbenton zugesetzt. Als Controllösung wird 20 ccm ausgekochtes, destillirtes Wasser benutzt. Es werden erst 10 ccm Formolmischung, danach ca. 5 ccm Barytlauge zugesetzt, wonach mit $^1/_5$ n-HCl zurücktitrirt wird. Bei dieser Rücktitrirung wird die Salzsäure unter Schütteln zugetröpfelt, bis die Flüssigkeit nur einen schwachen rosa Farbenton hat (1. Stadium), darauf wird 1 Tropfen Baryt zugesetzt, wonach eine deutlich rothe Farbe auftritt (2. Stadium). Der zu untersuchende Harn wird nun bis zu dieser letzten Farbenstärke titrirt, indem 20 ccm der Flüssigkeit 10 ccm Formolmischung zugesetzt werden und gleich darauf $^1/_5$ n-Barytlauge bis zur Rothfärbung; dann wird mit $^1/_5$ n-Salzsäure zurücktitrirt, bis die Farbe der Lösung schwächer als die der Controllösung erscheint, und schliesslich wird Barytlauge zugetröpfelt, bis die Farbe der Controllösung wieder erreicht worden ist. Wenn alle vorliegenden Proben auf diese Weise titrirt worden sind (bis zum 2. Stadium), werden der Controllösung weitere 2 Tropfen Barytlauge zugesetzt, wodurch diese eine starke rothe Farbe annimmt. Die Titrirung der Analysen wird dann vollendet, indem jeder Lösung Barytlauge zugetröpfelt wird, bis die stark rothe Farbe der Controllösung erreicht worden ist. Statt $^1/_5$ n-Barytlauge kann auch $^1/_5$ n-Natronlauge angewandt werden. Die Anzahl der verbrauchten Cubikcentimeter $^1/_5$ n-Lauge mit 2,8 multiplicirt, giebt die Stickstoffmenge in Milligramm an, die nach Abzug des Ammoniakstickstoffs der Menge des Aminosäurestickstoffs entspricht. Zusatz von Toluol zu dem Harn zwecks Sterilisirung stört die Bestimmung nicht. Hingegen geben β-Oxybuttersäure und andere schwache Säuren in pathologischen Harnen wahrscheinlich zu merkbaren Fehlern Anlass. Harnstoff, Kreatin, Kreatinin verhalten sich wie völlig neutrale Stoffe, auch die Gegenwart von Hippursäure übt keinen Einfluss aus. Sind Polypeptide im Harn vorhanden, so erniedrigt sich die Menge des Aminosäurestickstoffs, je mehr Aminosäuren miteinander verbunden sind. Mittelst Formoltitrirung vor und nach dem Kochen mit starker Salzsäure liess sich auch entscheiden, ob Polypeptide im Harn vorhanden sind.

Wir haben nun die Versuche in 2 Reihen ausgeführt, einmal, indem wir Glykokoll und sodann, indem wir Alanin per os während der Mittagsmahlzeit verabreichten. In einer Vorperiode wurde stets durch mehrere Tage der Aminosäurenstickstoff und zur Controle der Gesammtstickstoff bestimmt. Es sei hier noch hervorgehoben, dass zwar bei den verschiedenen Patienten die Diät verschieden war, während des einzelnen Versuches indessen war die Diät eine gleichmässige. Hinsichtlich der



Menge der verabreichten Aminosäuren beschränkten wir uns, um eventuell Unterschiede greifbarer zu machen, auf die Darreichung von möglichst wenig Aminosäuren, und zwar je 5 g Alanin bezw. Glykokoll.

Alaninversuche.

Zunächst verabreichten wir einem erwachsenen Manne, der ausser einer geringen Bronchitis als gesund zu betrachten war, 5 g Alanin.

Versuch I.

Name	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Amino-säure-N	Vergleichung	A.-N × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
K.	1200	1,016	6,312	0,1160			
Bronchitis	1000	1,016	5,576	0,1068	0,1102	1,96 pCt.	
	880	1,018	5,011	0,1078			
	1200	1,021	8,760	0,1056	0,1102 +		Alanin 5,0 g
	1130	1,022	8,249	0,1320	0,0218	1,60 „	
	900	1,021	6,514	0,0911	(2,8 pCt.)		

Bei der fleischfreien Diät zeigt sich der sogen. Aminosäurenstickstoff vor der Verabreichung niedrig (Verhältniss des Aminosäuren-N zum Gesammtstickstoff = 1,96 pCt.). Die Ausscheidung des exogenen Aminosäuren-N auf Alanin berechnet beträgt 2,8 pCt. Die Dauer der Ausscheidung einen Tag.

Demgegenüber weist eine Tabes dorsalis incipiens viel höhere Werthe nach Alaninverabreichung auf.

Versuch II.

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Amino-säure-N	Vergleichung	A.-N × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
Bl.	1600	1,014	10,065	0,4764			
Tab. dors. incipiens	1500	1,015	10,034	0,4463	0,5028	4,74 pCt.	
	1780	1,017	11,739	0,5856			
	2000	1,015	13,130	0,6000	0,5028 +		Alanin 5,0 g
	2460	1,013	13,055	0,5610	0,1554	5,43 „	
	1040	1,016	10,214	0,4723	(20 pCt.)		

Es werden hier 20 pCt. Alanin-N wieder ausgeschieden. Die Dauer der Ausscheidung beträgt 2 Tage. Der Aminosäuren-N vor der Alaninverabreichung ist absolut hoch (0,5, gemischte Diät). Das Verhältniss des Aminosäuren-N zum Gesammt-N ist ebenfalls höher (4,74 pCt.).

Versuch III.

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Amino-säure-N	Vergleichung	A.-N × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
M.	1700	1,015	12,051	0,5117			
Peripherische	1520	1,020	12,893	0,5852	0,5360	4,46 pCt.	
Arteriosklerose	1270	1,020	11,087	0,5112			
	1530	1,018	13,424	0,6221	0,5360 +		Alanin 5,0 g
	2020	1,015	10,530	0,5855	0,1356	5,04 „	
	1330	1,021	9,371	0,4531	(17,4 pCt.)		

Aehnlich verhält es sich im Versuch III. Auch hier ist der Aminosäuren-N vor der Verabreichung absolut hoch (0,536, gemischte Diät), im Verhältniss zum Gesammt-N ebenfalls hoch (4,46 pCt.). Die Alanin-N-Ausscheidung beträgt 17,4 pCt., die Dauer der Ausscheidung indessen nur einen Tag.

Fassen wir diese Resultate an nicht stoffwechsel- und leberkranken Individuen nach Alaninverabreichung zusammen, so können wir sagen, dass die Umsetzung des Alanins bei Verabreichung von 5 g eine fast vollkommene sein kann, dass indessen aber auch ein erheblicher Antheil hier wieder zur Ausscheidung gelangen kann (bis zu einem Fünftel), dass die Dauer der Ausscheidung indessen nicht mehr als 2 Tage beträgt. Bei Stoffwechselkrankheiten zeigen sich nun folgende Befunde.

Versuch IV.

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	$\frac{\text{A.-N} \times 100}{\text{Gesammt-N}}$	Bemerkungen
A.	2286	1,015	13,276	0,2394			
Gicht	1240	1,016	8,308	0,2125	} 0,2274	2,4 pCt.	
	940	1,016	6,392	0,2303			
	1780	1,015	11,392	0,4986	0,2274 +		Alanin 5,0 g
	840	1,020	5,072	0,1620	0,2710 (34,9 pCt.)	4,4 „	

Bei purinfreier Diät niedriger Aminosäuren-N, niedriges Verhältniss von Aminosäuren-N zum Gesammt-N (2,4 pCt.). Die Ausscheidung von Alanin ist höher (34,9 pCt.) als bei der ersten Versuchsreihe. Dauer der Ausscheidung von Alanin-N 1 Tag.

Versuch V. Diabetes mellitus und Gicht.

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	$\frac{\text{A.-N} \times 100}{\text{Gesammt-N}}$	Bemerkungen
P.	2100	1,012	11,096	0,4328			
	1500	1,014	8,408	0,4068	} 0,4265	4,7 pCt.	
	1550	1,013	8,482	0,4340			
	1900	1,011	8,155	0,4322	0,4265 +		
	2250	1,012	10,208	0,6300	} 0,2747	6,8 „	Alanin 5,0 g
	2370	1,012	10,163	0,4977	(35,4 pCt.)		
	1980	1,012	9,421	0,4574			
	2260	1,011	10,453	0,4547			
	2120	1,012	9,970	0,5378			
	2240	1,020	10,452	0,4507	}		Carlsbad. Salz
	2370	1,013	10,153	0,4768			
	2810	1,012	12,128	0,6688			
	2190	1,016	10,924	0,4406			Carlsbad. Salz
	1680	1,016	11,157	0,3471	}		Carlsbad. Salz
	2020	1,015	10,866	0,4242			
	2470	1,015	12,059	0,4537			

Bei einem Fall von Gicht und Diabetes (geringe Glykosurie) ist der Aminosäuren-N relativ hoch, das Verhältniss von Aminosäuren-N zum Gesammt-N niedrig (2,4 pCt.), nach Alaninverabreichung gleich hoher Werth wie im vorigen Versuch von 35,4 pCt. Dauer der Ausscheidung 2 Tage. Auffällig zeigt sich die Verminderung des Aminosäuren-N unter dem Einfluss von Karlsbader Salz.



Versuch VI. Diabetes mellitus, schwere Form.

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	A.-N × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
N.	2480	1,032	20,723	0,6510			
	1960	1,040	16,480	0,5402			
	1530	1,041	15,836	0,6024	0,5846	3,6 pCt.	
	1680	1,039	17,069	0,5645			
	1900	1,039	19,304	0,5237			
	1520	1,016	10.347	0,6256	0,5846 +		
	2060	1.016	12,799	0,8110	0,3768	6,7 „	Alanin 5,0 g
	1500	1,035	15,623	0,7350	(51,3 pCt.)		
	2280	1,022	14.866	0,4508			

Aminosäuren-N hoch, Verhältniss von Aminosäuren-N zum Gesammt-N indessen mittelhoch. Die Alaninausscheidung besonders hoch, 51,3 pCt. Dauer der Ausscheidung 2 Tage.

Fassen wir hier unsere Resultate zusammen, so zeigen nach Alaninverabreichung die schwere Form des Diabetes sehr erhöhte Aminosäureausscheidung, die leichte Form wie bei der Gicht, indessen gegenüber der Norm nur mässig erhöhte Ausscheidung.

Versuch VII. Catarrh. Icterus.

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	A.-N × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
G.	620	1,020	7.472	0.2533			Allmählich
	950	1,013	5,383	0,1815			geheilt
	680	1,020	3,341	0,1190	0,1271	3,7 pCt.	
	750	1,018	3,454	0,1352			
	1055	1,020	6,977	0,4338	0,4338	6,2 „	Alanin 5,0 g
	580	1,020	5,254	0,1370	(39,57 pCt.)		
	790	1,020	5,877	0,1659			
	810	1,019	5,587	0,1001			Carlsbad. Salz
	1200	1,015	5,461	0,1405			

Bei einem Fall von Icterus catarrhalis (fleischfreie Diät) sind die Aminosäuren-N-Werthe im Harn niedrig, die relativen Werthe (Aminosäuren-N zum Gesammt-N) wenig erhöht. Die Alaninausscheidung nach Verabreichung von Alanin dauert einen Tag und beträgt 39,57 pCt., ist also erhöht.

Nach Gebrauch von Karlsbader Salz Verminderung von Aminosäuren-N.

Versuch VIII.
Pankreaskrebs mit Verschluss des Ductus choledochus mit Metastasen in der Leber.

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	A.-N × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
R.	1040	1,010	4,053	0,5560			
	800	1,013	3,536	0,2030			Carlsbad. Salz
	960	1,010	4,282	0,2151			„ „
	950	1,011	3,854	0,2273	0,2113	5,3 pCt.	„ „
	1000	1,010	3,978	0,1750			„ „
	1800	1,008	5,249	0,2362			Menses
	1970	1,010	9,011	0,2413	0,2113 +		Alanin 5,0 g
	1300	1,011	5,580	0,3753	0,3208	7,2	Carlsbad. Salz
	1600	1,010	7,383	0,3381	(41,3 pCt.)		„ „
	1230	1,009	5,047	0,2153			„ „

Bei einem Fall von Pankreaskrebs und Abschluss des Ductus choledochus niedrige Aminosäuren-N-Werthe (0,2113 g N), relativ höhere Verhältnisswerthe des Aminosäuren-N zum Gesammt-N (5,3 pCt.). Nach Alaninverabreichung höhere Alaninausscheidung (41,3 pCt.). Dauer der Ausscheidung 3 Tage. Mithin geht also der Icterus einher mit verschlechterter Assimilation von Alanin.

Versuch VIII. Lebercirrhose. (Fleischfreie Diät).

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	A.-N × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
S. P.	1240	1,016	6,657	0,3472			
	1140	1,016	6,157	0,3791	0,3512	5,3 pCt.	
	1700	1,012	6,820	0,3273			
	2160	1,015	7,156	0,5298	0,3512 +		Alanin 5,0 g
	1400	1,013	6,888	0,4695	0,2969	9,2 „	
	780	1,015	4,837	0,2498	(38,2 pC.)		

In diesem Fall sind die Gesammt-N-Mengen mässig hoch (0,35). Das Verhältniss des Aminosäuren-N zum Gesammt-N ist hoch (5,3 pCt.). Die Alaninausscheidung nach Verabreichung ist erhöht (38,2 pCt.) und dauert 2 Tage.

Versuch IX. Stauungsleber mit incipienter Lebercirrhose. (Fleischfreie Diät.)

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	A.-N. × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
P.	1080	1,015	7,120	0,2079			
	1093	1,014	7,133	0,2098	0,2057	2,9 pCt.	
	1020	1,015	6,752	0,1993			
	1700	1,013	9,539	0,3128	0,2057 +		Alanin 5,0 g
	1520	1,015	8,302	0,2792	0,2073	4,6 „	
	1660	1,020	8,886	0,2324	(26,9 pCt.)		
	1320	1,018	6,871	0,1848			

Die Aminosäuren-N-Ausscheidung ist gering (0,2 g), das Verhältniss des Aminosäuren-N zum Gesammt-N niedrig (2,9 pCt.). Die Ausscheidung von Alanin nach Verabreichung dauert 3 Tage und beträgt 26,9 pCt.; mithin ist die Ausscheidung gegenüber der Norm nur wenig erhöht.

Glykokollversuche.

a) Versuche bei einem Patienten mit Achylia gastrica. (Fleischfreie Diät.)

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	A.-N × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
M.	1010	1,012	8,545	0,2121			
	1760	1,013	7,533	0,2772	0,2639		
	1020	1,014	7,905	0,2677		3,2 pCt.	
	1680	1,013	8,399	0,2987			
	2120	1,013	8,968	0,2806	0,2639 +		
	2200	1,012	10,076	0,3010	0,0633	3,4 „	Glykokoll 5 g
	1500	1,014	6,915	0,1838	(7,0 pCt.)		



Niedriger Aminosäuren-N (0,264), niedriges Verhältniss von Aminosäuren-N zum Gesammt-N (3,2 pCt.). Geringe Glykokollausscheidung (7 pCt.). Dauer 2 Tage.

b) Glykokoll bei Tabes dorsalis incipiens. (Gemischte Diät.)

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	A.-N × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
Bl.	2160	1,012	10,098	0,4536			
	2280	1,012	9,902	0,4993	0,4765	4,5 pCt.	
	2260	1,013	11,244	0,4784			
	2940	1,013	14,300	0,6020	0,6679	5,1 "	Glykokoll 5 g
	2480	1,012	11,663	0,5424	(24,3 pCt.)		

Aminosäurenausscheidung relativ hoch (0,48), und Verhältniss zur Gesammt-N-Ausscheidung desgleichen (4,5 pCt.). Die Glykokollausscheidung beträgt 24,3 pCt., dauert zwei Tage.

c) Fall von peripherer Arteriosklerose mit Rheumatismus. (Gemischte Diät.)

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	A.-N × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
M.	1800	1,021	13,129	0,5670	0,5355	4,4 pCt.	
	2000	1,015	11,200	0,5040			
	1650	1,023	15,002	0,6311	0,7277	4,1 "	Glykokoll 5 g
	1800	1,026	17,928	0,6321	(20,6 pCt.)		
	1400	1,020	12,068	0,4901			

Gesammt-N- und Aminosäuren-N-Ausscheidung hoch. Glykokollausscheidung beträgt 20,6 pCt. Dauer 2 Tage.

Wir finden also bei nicht Stoffwechsel- und Leberkranken weitgehende Schwankungen der Ausscheidung, zwischen 7—24 pCt. des verabreichten Glykokolls. Die Dauer der Ausscheidung von Glykokoll-N beträgt 1—2 Tage.

d) Bei Leberkrankheiten, primärem Pankreaskrebs, Lebermetastasen mit starkem Icterus.

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	A.-N. × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
B.	2120	1,016	12,514	0,7417			
Leber-	1550	1,015	9,653	0,6954			
krebs m.	1150	1,023	10,796	0,6339			Carlsbad. Salz
starkem	1000	1,020	10,404	0,4550	0,4183	4,5 pCt.	"
Icterus	1090	1,016	7,965	0,3815			"
	1010	1,017	7,901	0,4772	0,9111	8,6 "	Glykokoll 5 g
	1230	1,026	13,202	0,8521	(52,8 pCt.)		

Der Aminosäuren-N-Werth ist hoch, ebenfalls das Verhältniss zum Gesammt-N. Nach Glykokollverabreichung wurden 52,8 pCt. Glykokoll ausgeschieden; Dauer der Ausscheidung 2 Tage.



e) Pankreaskrebs mit schwerem Icterus (Abschluss des Ductus choledochus).

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	A.-N. × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
E. Pankreastumor mit schwerem Icterus	1200	1,022	10,947	0,5144			
	1000	1,023	10,291	0,5206	0,5725	5,4 pCt.	
	1010	1,022	10,576	0,5906			
	1020	1,024	10,992	0,6133			
	1020	1,022	10,200	0,6247			
	1100	1,021	11,685	0,6930	0,5725 + 0,4648 (49,5 pCt.)	8,2 „	Glykokoll 5 g
	1500	1,020	13,504	0,9168			
	960	1,016	8,428	0,5544			

Die Aminosäuren-N-Ausscheidung ist gross; das Verhältniss von Aminosäuren-N zu Gesammt-N ist ebenfalls hoch. Vom Glykokoll wurden 49,5 pCt. wieder ausgeschieden. Die Dauer der Ausscheidung beträgt 2 Tage.

f) Lebercirrhose (sehr leichte Form).

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	A.-N. × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
N.	852	1,024	9,176	0,2035			
	710	1,021	6,852	0,1980	0,2021	2,6 pCt.	
	800	1,022	8,088	0,2200			
	610	1,026	6,192	0,1868			
	1250	1,024	9,375	0,3644	0,2021 + 0,2829 (30,3 pCt.)	5,2 „	Glykokoll 5 g
	800	1,022	9,204	0,3226			

Niedriger Aminosäuren-N-Werth; Verhältniss von Aminosäuren-N zum Gesammt-N niedrig. Glykokollausscheidung mässig hoch (30,3 pCt.). Dauer der Ausscheidung 2 Tage.

g) Lebercirrhose.

Patient	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Gesammt-N	Aminosäure-N	Vergleichung	A.-N. × 100 / Gesammt-N	Bemerkungen
B.	2700	1,013	12.234	0.4718			
	2800	1,015	15,372	0,4900			
	2200	1,015	13,046	0,5005	0,4909	3,8 pCt.	
	2770	1,013	11,551	0,5575			
	2400	1,014	9,720	0,4349			
	2760	1,013	10,399	0,6279	0,4909 + 0,4161 (44,6 pCt.)	8,2 „	Glykokoll 5 g
	2900	1,010	11,571	0.7700			
	2200	1,015	10,437	0,3925			

Hoher Aminosäuren-N-Werth. Verhältniss von Aminosäuren-N zu Gesammt-N mässig hoch. Glykokollausscheidung hoch (44,6 pCt.). Dauer 2 Tage.

Zusammenfassend zeigt sich also bei schwerem Icterus bezw. bei Lebererkrankungen und Stoffwechselerkrankungen die Aminosäurenausscheidung gegenüber nicht Leberkranken erhöht (weit über 20 pCt.).

Um unsere Resultate zusammenzufassen, geben wir hier noch einmal eine übersichtliche Zusammenstellung:



Nummer	Diät	Krankheit	Mittel des Gesammt-N	Mittel des Aminos.-N	Ausscheidung d. Aminos.-N in pCt. nach Verabfolgung	A.-N × 100 / Gesammt-N in pCt. vor Verabfolgung	nach Verabfolgung	Abnahme nach Carlsbad. Salz-Verbrauch 1 Tag : 2 aufeinanderfolg. Tage pCt.	Bemerkungen
1	fleischfrei	Bronchitis	5,633	0,1102	2,8	1,9	1,6		Alanin 5 g
2	"	Achylia gastrica	8,095	0,2639	7,0	3,2	3,4		Glykokoll 5 g
3		Tabes dors. incip.	10,613	0,5028	20,0	4,7	5,4		Alanin 5 g
4		Tabes dors. incip.	10,415	0,4765	24,3	4,5	5,1		Glykokoll 5 g
5		Arteriosklerose	12,010	0,5360	17,4	4,5	5,0		Alanin 5 g
6		"	12,164	0,5355	20,6	4,4	4,4		Alanin 5 g
7	"	Gicht	9,325	0,2274	34,9	2,4	4,4		Alanin 5 g
8	"	Diabetes + Gicht	9,035	0,4265	35,4	4,7	6,8	— 27 — 82	Alanin 5 g
9		Diabetes	16,633	0,5846	48,5	3,6	6,7		Alanin 5 g
10	"	Catarrhal. Icterus	3,398	0,1271	39,5	3,7	6,2	— 55	Alanin 5 g
11	"	Lebercirrhose	12,383	0,4909	44,6	3,8	8,2		Glykokoll 5 g
12		Lebercirrhose	6,545	0,3512	38,2	5,3	9,2		Alanin 5 g
13	"	Stauungsleber + Lebercirrhose	7,002	0,2057	26,9	2,9	4,6	— 67	Alanin 5 g
14	"	Lebercirrhose	7,577	0,2021	30,3	2,6	5,2		Glykokoll 5 g
15	"	Pankreaskrebs mit Lebermetastase	3,941	0,2113	41,3	5,3	7,2		Alanin 5 g
16		Pankreastumor	10,602	0,5725	49,5	5,4	8,2		Glykokoll 5 g
17		Leberkrebs	9,185	0,4183	52,8	4,5	8,6	— 124	Glykokoll 5 g

Danach ist die Aminosäuren-N-Ausscheidung (ohne Verabreichung von Aminosäuren) abhängig im Wesentlichen von der Grösse des umgesetzten Gesammtstickstoffes. Ist dieser gross, so steigt sie und umgekehrt. Das Verhältniss von Aminosäuren-N zum Gesammt-N ist ferner höher bei fleischhaltiger Diät (4—5 pCt.), niedriger bei fleischfreier Diät (1—3 pCt.). Ob bösartige Tumoren ein höheres Verhältniss von Aminosäuren-N zum Gesammt-N bedingen, sei dahingestellt (conf. in der Tabelle Versuch 15, 16, 17). Was die als normal anzusehende Grenze von Aminosäuren nach Verabreichung von Glykokoll oder Alanin anbetrifft, so dürfte diese Grenze bei 25—30 pCt. der verabreichten Aminosäuren liegen. Die höchsten Werthe für deren Ausscheidung zeigen maligne Tumoren, besonders solche mit Betheiligung der Leber (40—50 pCt.), ferner gutartige Erkrankungen der Leber (Icterus, Lebercirrhose). Erhöhte Werthe wurden ferner bei den untersuchten Fällen von Stoffwechselerkrankung gefunden (Diabetes, Gicht), bei letzterer allerdings Werthe an der Grenze der Norm. Man kann daher der Ausscheidung verabreichter Aminosäuren einen gewissen functionell diagnostischen Werth zusprechen.

(Die Arbeit ist auf Veranlassung von Prof. Brugsch ausgeführt.)

XLI.

Zur Frage der Gallenfarbstoffbildung aus Blut.

II. Mittheilung[1]).

Von

Prof. Dr. **Theodor Brugsch,**

nach Versuchen von Dr. **Yoshimoto.**

Es ist „eine alte Forderung der Pathologie, dass zwischen dem Blutfarbstoff und dem Gallenfarbstoff ein naher genetischer Zusammenhang bestehen müsse“[2]).

Dieser genetische Zusammenhang zwischen Gallenfarbstoff und Hämatin würde sich vielleicht nach folgender Gleichung vollziehen:

$$C_{32}H_{32}N_4O_4Fe + 2\,H_2O - Fe = C_{32}H_{36}N_4O_6.$$

Die folgenden Versuche sind unternommen, um diese Frage zu lösen. Es musste dabei das Problem gelöst werden, quantitativ die Gallenfarbstoffausscheidung beim Thiere mit künstlicher Gallenfistel und unterbundenem Ductus choledochus zu verfolgen.

Methodik des Versuches.

Es wurde zuerst eine 12,800 kg wiegende, leicht katheterisirbare Hündin ausgesucht. Am 4. Mai 1909 wurde der Hündin eine Gallenfistel angelegt. Vom dritten Tage nach der Operation an wurden Harn, Koth und Galle sorgfältig angesammelt. Zu diesem Zwecke wurde die Hündin in einen sorgfältig gereinigten Käfig gebracht und der Mündung der Gallenfistel eine grössere Menge sterilisirter Gaze vorgelegt und darüber ein mit Gummi gefütterter Verband angebracht, um die secernirte Galle verlustlos zu sammeln. Um den Verband ordentlich an Ort und Stelle zu halten, wurde die Hündin während des ganzen Versuches Tag und Nacht an einem breiten weichen Tuche aufgehängt. Der Harn wurde stets durch Katheterismus entleert. Der Verbandwechsel und die Kothaufsammlung geschah jeden Tag zu einer bestimmten Zeit.

Der Versuch dauerte 29 Tage; wir theilen die ganze Versuchszeit in vier Perioden, und zwar die

1) I. Mittheilung s. Tsuchiya, Zur Frage der Urobilinausscheidung. Diese Zeitschrift. Bd. V.

2) Nencki u. Zaleski, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 18. S. 401. (1884.)



Periode nach der Operation . . .	1.—13.,
Vorperiode	13.—18.,
Hauptperiode	18.—24. und
Nachperiode oder Controlperiode . .	24.—29. Tag.

In der Hauptperiode wurde dem Versuchsthier subcutan jeden Tag 12,5 ccm einer 0,4 proc. alkalischen Lösung von salzsaurem Hämin (= 0,05 g Hämin) eingespritzt.

Das im Versuche angewandte salzsaure Hämin wurde nach der Mörner'schen Vorschrift[1]) aus Hammelblut dargestellt. Die Häminlösung wurde jeden Tag in folgender Weise frisch bereitet: 0,1 g Hämin wurde in genau 25 ccm Wasser, welches vorher mit 2—3 Tropfen Normalnatronlauge alkalisch gemacht war, aufgelöst.

Untersuchung des Harns.

Die saure, ätherisch-alkalische Urobilinlösung wurde nach dem Vorschlage von Friedrich Müller und Huppert[2]) in folgender Weise dargestellt: 100 ccm Harn (50 ccm, falls der Harn zu concentrirt war) wurde mit ca. 30 ccm einer Mischung (1 Vol. gesättigter Chlorbariumlösung und 2 Vol. gesättigten Barytwassers) behandelt, wodurch die Harnsäure und das Hämatoporphyrin vollständig entfernt wird. Man filtrirt den Niederschlag und das Filtrat wird mit concentrirter Natriumsulfatlösung versetzt, wobei das überschüssige Barium als Bariumsulfat gefällt wird. Man filtrirt wiederholt, bis das Filtrat ganz klar wird. Wenn das Filtrat zu stark alkalisch ist, so setzt man verdünnte Schwefelsäure tropfenweise zu, bis die Flüssigkeit fast neutral wird. Nun setzt man zu der Flüssigkeit soviel Ammoniumsulfat hinzu, bis ein ganz feiner, gelb-bräunlich-flockiger Niederschlag entsteht. Man lässt das Gemisch bis zum nächsten Morgen stehen und filtrirt es mit einem trockenen Filter ab, wäscht es einige Male mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung, trocknet den Filter sammt Niederschlag an der Luft vollständig. Dieser urobilinhaltige Niederschlag sammt Filter wird in einem Rundkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler mit einem Gemisch von Aether und absolutem Alkohol (1 Vol. : 2 Vol.) 6—8 Stunden lang extrahiert, wobei das Urobilin in die Flüssigkeit übergeht. Nach der Abkühlung wird das Extract durch einen kleinen trockenen Filter abfiltrirt, das Filtrat auf dem Wasserbade auf weniger als 25 ccm eingeengt. Die concentrirte Urobilinlösung wurde in einem Messkolben auf 25 ccm aufgefüllt und dann spectrophotometrisch untersucht.

Zu diesem Zwecke wurde der von König-Martens'sche Spectrophotometer in Anwendung genommen. Ueber die Construction und die Gebrauchsweise des Spectrophotometers vergleiche die Arbeiten von F. F. Martens[3]) und I. Tsuchiya.[4]) Die Berechnung geschah wie bei Tsuchiya.

1) Handbuch der chemischen Analyse von Hoppe-Seyler. 1909. S. 358.
2) Ebendaselbst. 1909. S. 379.
3) Verhandlungen der deutschen physiologischen Gesellschaft. I. Jahrg. No. 15.
4) l. c.



Untersuchung des Kothes.

Die quantitative Bestimmung des Urobilins im Kothe wurde folgendermaassen ausgeführt. Die in 24 Stunden entleerte Kothmenge wurde mit dem ungefähr 2—3 fachen Volumen von 93 proc. Alkohol gut durchgerührt und bei Zimmertemperatur 10—12 Stunden lang stehen gelassen. Nach dem Ablauf der Zeit wird der alkoholische Extract abfiltrirt, man wäscht den Filterinhalt einige Male mit Alkohol aus. Der alkoholische Urobilinextract wird nun auf dem Wasserbade auf ca. 10 ccm eingedampft. Man giesst dann in die Schale ca. 50—100 ccm Wasser hinzu und filtriert die Flüssigkeit auf einem feuchten Filter ab. Das Filtrat wird nun mit der 3—4 fachen Menge Petroläther in einem Scheidetrichter stark ausgeschüttelt, wobei andere Farbstoffe, Fett, Indol und Skatol etc. entfernt werden. Die Darstellung der sauren, ätherisch-alkoholischen Urobilinlösung aus dieser Flüssigkeit geschah genau so wie beim Harne; die quantitative Untersuchung durch Spectrophotometer.

Untersuchung der Galle.

Die mit der Galle durchtränkte Gaze wurde der Luft und dem Licht einige Tage gut ausgesetzt, wobei das intensiv gelbe Bilirubin zum grünen Biliverdin oxydirt wird. Diese grünlich gefärbte Gaze wird in einen $1^1/_2$ Liter haltenden Rundkolben mit Rückflusskühler gebracht und mit 500—600 ccm Alkohol (93 proc.) und einigen Cubikcentimetern verdünnter Schwefelsäure über 10 Stunden extrahirt.

Danach wurde die Gaze abgepresst und einige Male mit Alkohol gewaschen und wieder abgepresst, bis die Gaze farblos wurde.

Aus diesem sauren alkoholischen Gallenfarbstoffextracte wurde zunächst der Farbstoff nach folgendem Verfahren rein dargestellt:

Man filtrirt das Extract, dampft es auf dem Wasserbade ein, bis der Rückstand als eine dunkelgrüne syrupöse Masse hinterlassen wird. Nach dem völligen Erkalten wurde der syrupartige Rückstand mit concentrirter Schwefelsäure (1,84 spec. Gew.) wieder aufgelöst. Man setzt nun ganz vorsichtig mittels einer Spritzflasche unter tüchtigem Umrühren tropfenweise Wasser zu, bis zuerst ein ganz feiner Niederschlag entsteht und dann an der Berührungslinie der Schale mit der Farbstofflösung eine dunkelgrüne, klebrige Masse zum Vorschein kommt. Man lässt nun das Gemisch erkalten und bis zum nächsten Morgen stehen. Am folgenden Morgen giesst man wieder Wasser in grösserer Menge hinzu, wobei schöne grossflockige grüne Niederschläge entstehen. Man filtrirt den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser so lange ab, bis im Waschwasser keine Schwefelsäurereaction mehr vorhanden ist (genügende Waschung ist wesentlich), trocknet ihn an der Luft gut, extrahirt den Niederschlag sammt Filter mit absolutem Alkohol (99,8 proc.) in einem Rundkolben, filtrirt das Extract, verdunstet es auf dem Wasserbade, trocknet es an der Luft, und so bekommt man schliesslich eine glänzende, dunkelgrüne, amorphe Substanz. Diese Substanz löst sich in Alkohol[1]) sehr leicht auf, dagegen nicht in Wasser, Aether und Chloroform.

1) Diese alkoholische Lösung ist frisch grasgrün, durchsichtig, beim langen Aussetzen an Luft und Licht wird sie allmählich gelbbräunlich.



Bei der Einwirkung eines reducirenden Körpers, z. B. Schwefelammon, lässt sie sich leicht zu Bilirubin bezw. Urobilin reduciren, sie löst sich in concentrirter Schwefelsäure auf und beim Wasserzusatz scheidet sie wieder unverändert ab. Ihre Lösungen zeigen keine Absorptionsstreifen.

Mit diesem Gallenfarbstoff wurde nun eine 0,05 proc. saure alkoholische Lösung bereitet und diese Lösung als die normale Lösung für die quantitative Gallenfarbstoffbestimmung benutzt.

Bei allen alkoholischen Farbstoffextracten ist allerdings der Farbton nicht immer ganz gleich, und es ist erforderlich, manchmal den Farbton der Normallösung zu ändern, wodurch erst die exacte colorimetrische Farbstoffbestimmung ermöglicht wird. Zu diesem Zwecke haben wir zwei gleichprocentige (0,05 proc.) aber von einander ganz verschiedene farbtonhaltige Normallösungen bereitet (eine, welche grasgrün und eine, welche bräunlicher ist). Bei der Combination dieser beiden Lösungen erhält man dann eine Normallösung mit jedem farbentonhaltigen alkoholischen Extract.

Als Colorimeter benutzten wir die Plesch'schen colorimetrischen Apparate (am besten eignet sich dazu der Plesch'sche Kolbenkeilcolorimeter), deren Schraubenzahl direct den Procentsatz der betreffenden Lösung gegen die normale zeigt.

War die Concentration des alkoholischen Extracts im Vergleich zu der Normallösung zu stark, so wurde sie je nach der Concentration auf das 2, 3 bis 5 fache verdünnt.

Die Berechnung der Tagesfarbstoffmenge ist einfach, z. B. bei einem

Tabelle I.

	Tag des Versuches	Tag und Monat	Alkoholischer Extract i. ccm	Verhältnisse der Verdünnung	Proc. gegen d. Normalfarbstofflösung	Gallenfarbstoffausscheidung pro 24 Std. in g	Bemerkungen
Vorperiode	9.	13.—14. V. 09	—	—	—	—	—
	10.	14.—15. V. 09	—	—	—	—	—
	11.	15.—16. V. 09	390	1 : 2	20,6	0,2067	—
	12.	16.—17. V. 09	270	1 : 5	46,6	0,3146	—
	13.	17.—18. V. 09	460	1 : 5	33,6	0,3864	—
Mittelzahl:						**0,3025**	
Hauptperiode	14.	18.—19. V. 09	620	1 : 5	27,0	0,4185	0,05 g Hämatin subcut.
	15.	19.—20. V. 09	610	1 : 5	25,3	0,3858	0,05 g " "
	16.	20.—21. V. 09	564	1 : 5	28,6	0,4033	0.05 g " "
	17.	21.—22. V. 09	554	1 : 5	32,3	0,4478	0,05 g " "
	18.	22.—23. V. 09	544	1 : 5	33,0	0,4488	0,05 g " "
	19.	23.—24. V. 09	560	1 : 5	28,6	0,4004	0.05 g " "
Mittelzahl:						**0,4174**	**in S. 0,30 g Hämatin subcut.**
Controlperiode	20.	24.—25. V. 09	620	1 : 3	35,6	0,3311	—
	21.	25.—26. V. 09	615	1 : 3	41,3	0,3809	—
	22.	26.—27. V. 09	530	1 : 3	23,6	0,1876 [1])	—
	23.	27.—28. V. 09	680	1 : 3	37,6	0,3735	—
	24.	28.—29. V. 09	710	1 : 3	37,6	0,4004	—
Mittelzahl:						**0,3715**	

1) Durch Verlust fehlerhafter Werth!

Versuchstage (dem 18.—19. V.) betrug der alkoholische Extract 620 ccm, die Verdünnung war 5fach und der Procentsatz 27.

Wir erhalten dann:

$$0{,}05 \times \frac{27}{100} \times 620 \times 5 = 0{,}4185 \text{ g.}$$

Was nun die Resultate der vorliegenden Arbeit anbetrifft, so sind diese in den Tabellen I und II angeordnet.

Tabelle II.

	Tage des Versuches	Tage und Monat	Urobilinmenge im Harn pro 24 Std. in mg	Gallenfarbstoffmenge der Galle pro 24 Std. in g	Urobilinmenge im Koth pro 24 Std. in mg	Bemerkungen
Nachperiode der Operation		4.—5. V. 09	—	—	—	—
	1.	5.—6. V. 09	1,104	—	—	—
	2.	6.—7. V. 09	1,553	—	—	—
	3.	7.—8. V. 09	0,682	—	—	—
	4.	8.—9. V. 09	2,207	—	—	—
	5.	9.—10. V. 09	3,98	—	—	—
	6.	10.—11. V. 09	3,685	—	—	—
	7.	11.—12. V. 09	—	—	—	—
	8.	12.—13. V. 09	—	—	—	—
Mittelzahl:			**2,20**			
Vorperiode	9.	13.—14. V. 09	1,462	—	1,8233	—
	10.	14.—15. V. 09	2,505	—	2,5022	—
	11.	15.—16. V. 09	1,373	0,2067	—	—
	12.	16.—17. V. 09	1,1	0,3146	—	—
	13.	17.—18. V. 09	1,612	0,3864	—	—
Mittelzahl:			**1,612**	**0,3025**		
Hauptperiode	14.	18.—19. V. 09	1,233	0,4185	—	0,05 g Hämatin subcutan
	15.	19.—20. V. 09	1,541	0,3858	—	0,05 g „ „
	16.	20.—21. V. 09	2,283	0,4033	0,203	0,05 g „ „
	17.	21.—22. V. 09	3,268	0,4478	Spur	0,05 g „ „
	18.	22.—23. V. 09	1,862	0,4488	Spur	0,05 g „ „
	19.	23.—24. V. 09	2,39	0,4004	Spur	0,05 g „ „
Mittelzahl:			**2,063**	**0,4174**		
Control-periode	20.	24.—25. V. 09	1,364	0,3311	0,1206	—
	21.	25.—26. V. 09	1,131	0,3809	0,0946	—
	22.	26.—27. V. 09	2,709	0,1876	—	—
	23.	27.—28. V. 09	1,157	0,3735	0,188	—
	24.	28.—29. V. 09	2,457	0,4004	0,013	—
Mittelzahl:			**1,764**	**0,3715**		

Die Resultate sind eindeutig.

Was zunächst die Gallenfarbstoffmende anbelangt, so erscheinen die täglichen Werthe in der Nachperiode im Ganzen constant, in der Vorperiode weniger constant, indessen doch so, dass man einen annähernden Mittelwerth von etwa 0,37 g Gallenfarbstoffausscheidung berechnet auf Biliverdin annehmen kann. In der Hauptperiode erhöht sich dieser Gallenfarbstoffwerth, und zwar durchschnittlich täglich um 0,04 g. Da nun täglich 0,05 g Hämin subcutan eingespritzt wurden, müssen wir annehmen, dass fast quantitativ das Hämatin in Gallenfarbstoff übergegangen ist. Als Urobilin dürften nur Spuren in den Harn übergegangen sein. Der

mittlere Werth der Hauptperiode beträgt 2,0 mg, gegenüber 1,6 mg und 1,7 mg der Vor- und Nachperiode.

Es ist somit der stricte Beweis geliefert, dass Hämatin die Quelle der Gallenfarbstoffbildung ist, und zwar scheint schon nach diesen Versuchen die Gleichung zuzutreffen:

$$C_{32}H_{32}N_4O_4Fe + 2H_2O - Fe = C_{32}H_{36}N_4O_6.$$

Wir versagen es uns, an dieser Stelle schon die Grösse des täglichen Blutzerfalls auf Grund der oben gewonnenen Erkenntniss und der Kenntniss der täglichen Gallenfarbstoffausscheidung zu berechnen.



XLII.

Der Einfluss von Hämatoporphyrin, Hämin und Urobilin auf die Gallenfarbstoffbildung.

(Zur Frage des Gallenfarbstoff-Stoffwechsels.)

III. Mittheilung.

Von

Prof. Dr. **Theodor Brugsch,**

nach Versuchen von Dr. **K. Kawashima** (Tokio).

Durch Yoshimoto (II. Mittheilung) war der Nachweis erbracht worden, dass die subcutane Einspritzung von Hämin eine derartige Vermehrung des Gallenfarbstoffs in der Galle hervorruft, dass man sich zu der Annahme veranlasst sehen kann, dass von dem Hämochromogen die Farbstoffcomponente fast quantitativ in Gallenfarbstoff (Biliverdin) übergeht, während nur ein geringer Theil als Urobilin durch den Harn zur Ausscheidung gelangt. Diese Untersuchungen von Yoshimoto sind weiter fortgeführt worden, indem zunächst der Einflussvon Hämatoporphyrin auf die Ausscheidung von Biliverdin durch die Galle geprüft wurde, dann wieder der Einfluss des Hämins und schliesslich der Einfluss des Urobilins.

Das Hämatoporphyrin wie das Hämin wurde selbst dargestellt. Die Darstellung geschah aus Pferdeblut nach dem Verfahren von Schalfejeff, in der Modification von Nencki-Zaleski (vergl. Hoppe-Seyler-Thierfelder's Handbuch der physiol. u. pathol. chem. Analyse, 1909, S. 357 bis 358). Als erste Bedingung kam in Betracht, frisches Blut durch Centrifugiren möglichst serumfrei zu machen. Es wurde das Roh-Hämin nach der Vorschrift dargestellt. Schliesslich krystallisirte man es um nach Küster. Was das Hämatoporphyrin betrifft, so wurde zuerst das salzsaure nach Nencki-Zaleski aus dem Rein-Hämin dargestellt (vgl. Hoppe-Seyler-Thierfelder's Handbuch, S. 361—362). Zu der salzsauren Hämatoporphyrinlösung wurde dann essigsaures Natron zugesetzt; wobei das freie Hämatoporphyrin als braunrother, flockiger Niederschlag ausfiel, der im Vacuum getrocknet wurde. Das Urobilin wurde käuflich von Merck-Darmstadt bezogen.

Zu dem Versuche wurde eine etwa 6 kg schwere Hündin benutzt, bei der am 11. VI. 1910 eine Gallenfistel angelegt wurde, indem gleichzeitig der Ductus choledochus doppelt unterbunden und durchschnitten



wurde. Die Hündin wurde vollständig gleichmässig täglich mit Rindfleisch und Milch gefüttert, war inzwischen niedergekommen und nahm am 20. VI. schon um 800 g ab. Vom 21. VI. wurde die Galle mittelst Verbandgaze aufgefangen und der Gallenfarbstoff quantitativ bestimmt (vergl. über die Methodik die vorhergehende Arbeit von Yoshimoto). Es wurde hier die vom 20. VI. Mittags bis 21. VI. Mittags 24 stündige Galle als solche vom 21. VI. bezeichnet. Am 27. VI. p. m. wurden 0,08 g Hämatoporphyrin in alkoholischer Lösung eingespritzt; doch misslang der Versuch, da die Injectionsstelle abscedirte. Am 6. VII. p. m. wurde der Versuch wiederholt, indem diesmal 0,1 g Hämatoporphyrin in schwach alkalischer Lösung injicirt wurde. Das Gewicht der Hündin ist inzwischen auf 4,8 kg gesunken. Am 11. VII. p. m. wurden 0,05 g Hämin in schwach alkalischer Lösung subcutan injicirt. Am 13. VII. zeigten sich in den Fäces geringe Mengen Blut. Am 18. VII. wurden 0,05 g Urobilin in schwach alkoholischer Lösung subcutan eingespritzt. Die Galle wurde bis zum 24. VII. aufgefangen. Am 26. VII. wurde die Hündin getödtet.

Was nun den Versuch im Einzelnen betrifft, so schied die Hündin durch die Galle aus:

am 3. VII.	0,120 g	Gallenfarbstoff
„ 4. VII.	0,127 g	„
„ 5. VII.	0,144 g	„
„ 6. VII.	0,123 g	„
im Durchschnitt	0,129 g	Gallenfarbstoff.

Auf die subcutane Injection von 0,1 g Hämatoporphyrin wurden durch die Galle (mindestens) 0,01 g Hämatoporphyrin ausgeschieden. Die Menge des Gallenfarbstoffs (incl. des ausgeschiedenen Hämatoporphyrins) war gestiegen; ob der Werth am 7. VII. von 0,35 g Gallenfarbstoff + Hämatoporphyrin zutrifft, bleibt fraglich, da die Schwierigkeit der Bestimmung in der Anwesenheit zweier Farbstoffe lag. (Die quantitative Bestimmung des Hämatoporphyrins geschah spektroskopisch unter Vergleich mit einer Standardlösung). Jedenfalls aber bleibt es sicher, dass das Hämatoporphyrin zu einem grossen Theil, vielleicht sogar, soweit es überhaupt resorbirt wurde, unverändert durch die Galle ausgeschieden wurde. Das stimmt überein mit Neubauer's Versuche durch die subcutane Injection des Hämatoporphyrins beim Hunde (Arch. f. experim. Path. 1900). Ferner wäre die Möglichkeit vorhanden, dass das Hämatoporphyrin zu einem Theile zu einer Vermehrung des Gallenfarbstoffs geführt hat (Uebergang von Hämatoporphyrin in Gallenfarbstoff), indessen bleibt diese Möglichkeit eine Vermuthung, da eine andere Möglichkeit besteht, dass nämlich die Einspritzung zu einem gesteigerten Blutzerfall geführt hat und dieser gesteigerte Blutzerfall zu einer vermehrten Gallenfarbstoffbildung. Diese Möglichkeit erscheint uns als die wahrscheinlichere, um so mehr, als wir nunmehr nach dem 7. VII. ein starkes Absinken der Gallenfarbstoffwerthe beobachten:

am 8. VII. . . .	0,04 g	Gallenfarbstoff
„ 9. VII. . . .	0,05 g	„



Dabei fand sich an beiden Tagen in der Galle noch eine Spur Hämatoporphyrin. Diese Verminderung des Gallenfarbstoffs hielt noch bis zum 15. VII. an, von da an begann dann die Menge des Gallenfarbstoffs wieder anzusteigen. Hervorgehoben sei noch, dass am Tage der Einspritzung von Hämatoporphyrin und ebenso an den Tagen, wo sich noch deutlich eine spektroskopisch nachweisbare Menge des Hämatoporphyrins in der Galle befand, sich in der Galle kein Urobilin nachweisen liess, was jedenfalls darauf hinweist, dass eine Umbildung von Hämatoporphyrin in Urobilin mit Ausscheidung durch die Galle nicht statthat. Aber diese Versuche harren noch der Erweiterung, weil die Versuche von Nencki und Rotschy (Sitzungsberichte der Kaiserl. Academie d. Wissensch. zu Wien, Bd. 49, 1889) das andere Resultat ergeben haben, dass bei Kaninchen subcutan injicirtes Hämatoporphyrin zum Theil zu Urobilin umgewandelt und aus dem Harn ausgeschieden wird.

Was nun den Versuch mit Injection von Hämin betrifft, so betrug die Gallenfarbstoffausscheidung:

am	10. VII. . . .	0,022 g	
„	11. VII. . . .	0,016 g	
„	12. VII. . . .	0,026 g	(Injection von 0,05 g Hämin)
„	13. VII. . . .	0,018 g	
„	14. VII. . . .	0,014 g	

Allem Anschein nach hat die Injection von Hämin zu einer Vermehrung von Gallenfarbstoff geführt, wenngleich man eine quantitative Ausscheidung des Farbstoffes an dem Tage der Hämineinspritzung nicht constatiren konnte. Urobilin wurde an diesem Tage durch die Galle nicht ausgeschieden.

Sehr interessant ist nun die letzte Versuchsreihe in Bezug auf das Verhalten der Gallenfarbstoffausscheidung nach der Injection von Urobilin:

am	15. VII. . . .	0,024 g	
„	16. VII. . . .	0,045 g	
„	17. VII. . . .	0,08 g	
„	18. VII. . . .	0,05 g	
„	19. VII. . . .	0,115 g	(Injection von 0,05 g Urobilin)
„	20. VII. . . .	0,074 g	
„	21. VII. . . .	0,085 g	
„	22. VII. . . .	0,081 g	
„	23. VII. . . .	0,052 g	
„	24. VII. . . .	0,053 g	

Wenn auch die Gallenfarbstoffwerthe an den einzelnen Tagen etwas schwankend waren, so ergab sich indessen mit Sicherheit das Eine, dass Urobilin zu Bilirubin im Organismus durch die Leber oxydirt werden kann und so zu einer Vermehrung des Gallenfarbstoffs führt.

Es ist durch diese Versuche mithin festgestellt:

1. Dass Hämatoporphyrin sicherlich zu einem Theil der Gallenfarbstoffbildung entgeht und als solches durch die Galle zur Ausscheidung gelangt. Es bleibt fraglich, ob Hämatoporphyrin zur Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung führt.

2. Dass Hämin zu einer Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung führt.
3. Dass Urobilin zu Gallenfarbstoff (Bilirubin, Biliverdin) oxydirt werden kann und so zu einer Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung führt.

Es wird die weitere Aufgabe sein, festzustellen, ob in der That Hämatoporphyrin nicht zur Gallenfarbstoffbildung herangezogen werden kann; zweitens nochmals nachzuprüfen, wie sich der Organismus gegenüber dem in den Darm eingebrachten Hämatoporphyrin verhält, obwohl der Versuch durch Neubauer ergeben hat, dass beim Hund in das operativ isolirte Dünndarmstück injicirtes Hämatoporphyrin resorbirt und wieder unverändert durch die Galle ausgeschieden wird. So wird schliesslich das Verhältniss gewisser Gifte zu der Art des Blutzerfalls unter Hämatoporphyrinbildung aufzuklären sein. Für die Pathogenese der Leberkrankheiten hat sodann noch die eine Frage Bedeutung, ob nur die gesunde Leber im Stande ist, Urobilin zu Bilirubin zu oxydiren, bezw. ob ein Zeichen einer kranken Leber in der Herabsetzung dieses Oxydationsvermögens beruht.

XLIII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Universität Berlin.

Ueber den Mechanismus der Glykosurien.

Von

Dr. **K. Hirayama**-Tokio.

Vor nicht langer Zeit hat Pollak[1]) auf Anregung von Loewi den Versuch gemacht, die Glykosurien nach der Art und Weise ihres Mechanismus zu classificiren, wobei er schliesslich zu folgender Eintheilung gelangte:

A. Glykosurie in Folge Nierenwirkung
 a) ohne Hyperglykämie: Phlorizin,
 b) mit oder ohne Hyperglykämie: Nierengifte.
B. Glykosurie in Folge Hyperglykämie
 a) unabhängig vom Glykogengehalt der Organe: Pankreasdiabetes,
 b) abhängig vom Glykogengehalt der Organe und bedingt durch Sympathicusreizung
  α) centrale (analog der Piqûre): Coffein, Strychnin, sensible Nervenreizung, Asphyxie,
  β) periphere: Adrenalin, Asphyxie.

Diese Eintheilung hat den Nachweis zur Voraussetzung einmal der vorhandenen oder fehlenden Hyperglykämie, sodann den Nachweis, ob nach Ausschaltung der sympathischen Nervenverbindung zur Leber (Splanchnicotomie) die Glykosurie sistirt. Speciellere experimentelle Untersuchungen am Kaninchen führten Pollak zu dem Ergebniss, dass das Coffein nach Splanchnicotomie nicht mehr glykosurisch wirkt, dass dagegen das Adrenalin und Uran auch nach Splanchnicotomie noch Glykosurie verursacht. Ist die Deutung der Coffeinversuche leicht — der Reiz des medullären Zuckercentrums wird durch die Bahn des Sympathicus auf dem Wege der Splanchnici zur Leber geleitet und bewirkt dort eine Ausschüttung des Glykogendepots — so ist, wie auch Pollak betont, die Deutung der — auch nach Splanchnicusdurchschneidung — nicht sistirenden Glykosurien, also der Adrenalinglykosurie schwieriger: „Das Auftreten der Glykosurie nach Splanchnicotomie kann wohl durch periphere

1) Pollak, Leo, Kritisches und Experimentelles zur Classification der Glykosurien. Arch. f. experiment. Pathol. u. Therap. 1909. Bd. 61. S. 376.



Sympathicusreizung gedeutet werden, bewiesen ist das aber durch diese Versuche nicht" (Pollak).

Wir haben auf den Vorschlag von Prof. Dr. Brugsch einen anderen Weg des Experiments zur Lösung dieser Frage eingeschlagen, ausgehend von der Vorstellung, dass die Leber nicht das einzige Organ ist und zu sein braucht, in dem eine Zuckermobilisirung beim Adrenalin zu Stande kommt, und dass in Folge dessen der centrale Zuckerreiz nicht allein durch die sympathische Bahn der Splanchnici fortgeleitet zu werden braucht.

Trotzdem lässt sich aber ein Weg finden, um die Bahnen des Sympathicus temporär auszuschalten und das ist möglich durch Nicotinwirkung.

Bekanntermaassen gelingt es durch Nicotin beim Thier die Leitungen von der präganglionären Nervenfaser zu der postganglionären Faser des sympathischen Nervensystems zu unterbrechen. „In welcher Region sich nun der Ort der Endigung der centralen Faser und ihrer Umschaltung auch finden mag, und welche Function die postganglionäre Faser auch als motorische, hemmende und secretorische besitzen mag, immer wird die Umschaltungsstelle durch Nicotin nach einer anfänglichen Reizwirkung gelähmt. Dies gilt als allgemeines Gesetz, wenn auch die verschiedenen Ganglien gegen das Gift verschieden widerstandsfähig sind" (H. Meyer und Gottlieb[1]).

Wir haben unsere Fragestellung folgender Maassen präcisirt: Kommt beim Kaninchen eine Coffeinglykosurie nach Leitungsunterbrechung im Sympathicus durch Nicotin noch zu Stande und ebenso eine Adrenalinglykosurie?

Wir haben nun in diesen Versuchen nicht den üblichen Weg der Leitungsunterbrechung durch Nicotinisirung der freigelegten sympathischen Ganglien gewählt, sondern den durch Injection von Nicotin.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Die Kaninchen, deren Harn täglich gesammelt wurde, erhielten zunächst die zur Erzeugung einer Glykosurie nothwendige Dosis von Coffein bezw. Adrenalin. Nachdem wurde der gleiche Versuch unter Anwendung der gleichen Dosis wiederholt, nachdem vorher dem Kaninchen eine Nicotininjection einverleibt worden war. Durch vielfache Controllversuche suchten wir unsere Resultate zu erhärten.

Coffeinversuche. (Coff. natrio-benzoicum.)

Versuch I.

A) Kaninchen, 1955 g schwer, erhält 4,75 ccm einer 20 proc. Coffeinlösung subcutan.

Harnmenge in 24 Stunden 70 ccm; der Harn enthält 0,87 g Dextrose.

B) Das gleiche Kaninchen erhält einige Tage später 1,0 ccm einer 1 proc. Nicotinlösung subcutan injicirt und kurze Zeit darnach 4,75 ccm einer 20 proc. Coffeinlösung.

Es tritt keine Glykosurie auf.

C) Nach abermaliger Injection von 4,75 ccm Coffein stirbt das Kaninchen.

1) Meyer, Hans H. und R. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. Urban u. Schwarzenberg. 1910. S. 121.



Versuch II.

B) Ein Kaninchen von 2075 g Gewicht erhält 4,5 ccm einer 20 proc. Coffeinlösung; innerhalb 24 Stunden entleert es 210 ccm Harn mit einem Zuckergehalt von 0,82 g.

B) Nach einigen Tagen erhält das Kaninchen wiederum 4,5 ccm 20proc. Coffeinlösung, nachdem ihm kurze Zeit zuvor 0,01 g Nicotin subcutan injicirt worden.
Harnmenge 180 ccm. Es tritt keine Glykosurie auf.

C) Nach abermaliger Injection von 4,5 ccm 20 proc. Coffeinlösung Tod des Kaninchens.

Versuch III.

A) Ein Kaninchen von 2570 g Gewicht erhält 5,5 ccm einer 20proc. Coffeinlösung. Innerhalb 24 Stunden entleert es 210 ccm Harn mit einem Zuckergehalt von 0,5 g.

B) Nach mehreren Tagen erhält das Kaninchen wiederum 5,5 ccm 20 proc. Coffeinlösung, nachdem ihm kurze Zeit zuvor 0,011 g Nicotin subcutan injicirt waren.
Harnmenge 160 ccm. Es tritt keine Glykosurie auf.

C) Nach abermaliger Injection von 5,5 ccm 20proc. Coffeinlösung tritt Glykosurie auf. Innerhalb 24 Stunden entleert es 200 ccm Harn mit einem Zuckergehalt von 0,62 g.

D) Es wurde 0,011 g Nicotin subcutan injicirt und nach 2 Stunden nochmal 5,5 ccm 20 proc. Coffeinlösung gegeben. Danach trat der Tod ein.

Diese Versuche würden also indirekt die Versuche von Pollak stützen, dass nach Leitungsunterbrechung im Sympathicus die Coffeinglykosurie sistirt, indem der Angriffspunkt des Coffeins ein centraler ist und der specielle Weg der Leitungsbahn (nach den Versuchen von Pollak) die Splanchnici sind.

Adrenalinversuche.

Versuch I.

A) Kaninchen, Gewicht ca. 2000 g, erhält intraperitoneal 1,0 ccm einer 1 promill. Suprareninlösung Höchst.
Harnmenge 300 ccm mit einem Zuckergehalte von 1,05 g.

B) Das gleiche Kaninchen erhält nach mehreren Tagen 1,0 ccm einer 1 proc. Suprareninlösung Höchst und gleichzeitig 1,2 ccm einer 1 proc. Nicotinlösung subcutan.
Die Glykosurie bleibt aus.

C) Das gleiche Kaninchen erhält nach mehreren Tagen 1,0 ccm einer 1 promill. Suprareninlösung Höchst intraperitoneal.
Harnmenge 160 ccm mit einem Zuckergehalte von 0,71 g.

D) Gleiche Versuchsanordnung: 1,0 ccm 1 promill. Suprareninlösung intraperitoneal und ca. 1,0 ccm 1 proc. Nicotinlösung subcutan.
Harnmenge 250 ccm. Zucker +.

E) Gleiche Versuchsanordnung: 1,0 ccm 1 promill. Suprareninlösung intraperitoneal, 1,3 ccm 1 proc. Nicotinlösung subcutan.
Die Glykosurie bleibt aus.

F) Gleiche Versuchsanordnung: 1,0 ccm 1 promill. Suprareninlösung intraperitoneal, 1,2 ccm 1 proc. Nicotinlösung subcutan.
Die Glykosurie bleibt aus.

G) Gleiche Versuchsanordnung: 1,0 ccm 1 promill. Suprareninlösung intraperitoneal.
Harnmenge 150 ccm. Zuckergehalt 1,07 g.

Aus diesen Versuchen erhellt einwandsfrei, dass bei Anwendung einer entsprechend grossen Dosis von Nicotin die Adrenalinglykosurie vermeidbar ist. Es fragt sich, wie diese Versuche zu deuten sind? Wenn es wirklich gelingt durch Injektion von Nicotin die Leitung zu den postganglionären Fasern auszuschalten, dann sprächen diese Versuche dafür, dass auch der Angriffspunkt des Adrenalins nicht in der postganglionären Faser sitzt d. h. peripher liegt; da nach Pollak's Versuchen durch Splanchnicotomie die Adrenalinglykosurie nicht aufzuheben war, so spräche dieser Umstand und unsere Ergebnisse zusammengenommen dafür, dass auch der Adrenalinreiz zur Zuckermobilisirung nicht nur durch die Splanchnici, sondern auch durch andere sympathische Nerven läuft. Versuche mit directer Nicotinisirung der sympathischen Ganglien sollen diese Frage weiter lösen.

XLIV.

Aus dem Laboratorium der II. med. Klinik der Universität Berlin.

Das Verhalten des Antitrypsins bei Lues.

Von

Dr. **K. Kawashima** (Tokio).

Die Diagnose der Lues wird zwar durch die sogenannte Wassermann'sche Reaction sicher festgestellt, doch erscheint eine Erweiterung dieses diagnostischen Hilfsmittels durch andere physiologisch-chemische Methoden darum angebracht, als wir trachten müssen, physiologisch-chemische Kenntnisse über die sich dabei abspielenden Processe zu gewinnen. Da nach Peritz[1]) der Lecithingehalt im Blutserum bei Syphilis und parasyphilitischen Erkrankungen, wie Tabes und Paralyse, gegen die Norm erhöht ist und Schwarz[2]) seiner Zeit angenommen hat, dass das Antitrypsin eine Eiweiss-Lipoidverbindung sei, so lag die Frage nahe, ob das Verhalten des Antitrypsins für die Diagnose der Lues verwertbar sei. Allerdings hat K. Meyer[3]) Stellung gegen die Annahme von Schwarz genommen, aus dem Grunde, weil das Antitrypsin nicht im Aether löslich sei, eine Ansicht, der ich[4]) mich auch anschloss. Nach Glässner[5]) ist das Antitrypsin in der Globulinfraction des Blutserums enthalten, während Landsteiner[6]) es in der Albuminfraction gefunden hat. Nach meiner Untersuchung war es in beiden Fractionen nachzuweisen, und zwar in der ersteren mehr als in der letzteren, der Albuminfraction. Die Ansichten über die Natur des Antitrypsins sind also noch nicht übereinstimmend, indessen will ich hier auf diese Frage nicht weiter eingehen und mich nur damit beschäftigen, wie sich der Antitrypsingehalt bei Lues verhält. Derartige Untersuchungen haben Fürstenberg und Trebing[7]) und Stümpke[8]) bereits ausgeführt, wobei sie sich hauptsächlich der Löfflerplattenmethode bedienten. Die Autoren kamen

---

1) Peritz, Diese Zeitschrift. 1908. Bd. 5.
2) O. Schwarz, Wiener klin. Wochenschr. 1909. No. 33.
3) K. Meyer, Berliner klin. Wochenschr. 1909. No. 42.
4) Kawashima, Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 23.
5) Glässner, Hofmeister's Beiträge. 1904. Bd. 14.
6) Landsteiner, Centralbl. f. Bakt. 1900.
7) Fürstenberg und Trebing, Berliner klin. Wochenschr. 1909. No. 29.
8) Stümpke, Med. Klinik. 1910. No. 6.



zu dem Resultat, dass der antitryptische Titer bei den meisten Fällen von Syphilis herabgesetzt sei. Da die Möglichkeit nicht auszuschliessen war, dass eine andere und meines Erachtens bessere Methode feinere Resultate ergeben würde, habe ich die Frage erneut aufgenommen.

Zur Bestimmung der antitryptischen Kraft wählte ich die Gross-Fuld'sche Methode, die ich, um mit einer geringeren Menge des zu untersuchenden Serums auszukommen, folgendermaassen modificirte: Zu einer constanten Menge der Trypsin-[1]) und Caseinlösung wurden steigende Mengen des mit physiologischer Kochsalzlösung (meist 200fach) verdünnten Serums zugesetzt. Sowohl die Casein- wie Trypsinlösung wurde im Eisschrank aufbewahrt, wobei ich des öfteren die Constanz der Trypsinwirkung prüfte, die eine derartige war, dass 1 ccm 0,1 prom. Trypsinlösung für 2 ccm 1,0 prom. Caseinlösung die einfach complet verdauende Dosis vorstellte. Das konnte nur dadurch erzielt werden, dass die Stammlösung des Trypsins jede Woche (im October-December 1909) frisch bereitet wurde.

Als Untersuchungsmaterial habe ich Serum von Patienten angewandt, bei denen die Wassermann'sche Reaction angestellt wurde. Siehe Tabelle I als Beispiel für die Art der Untersuchung des Antitrypsingehaltes.

Tabelle I.

Serum eines Aorteninsufficienz-Patienten: F. R.

Serummenge 1 : 200	Kochsalzlösung 0,85 pCt.	Trypsinlösung 1 : 10 000	Kaseinlösung 1 : 1000	Nach 3 Stunden[2]) bei 37°
—	2,0	—	2,0	trüb
—	1,0	1,0	2,0	klar
0,1	0,9	1,0	2,0	"
0,2	0,8	1,0	2,0	"
0,3	0,7	1,0	2,0	Spur trüb
0,5	0,5	1,0	2,0	"
0,7	0,3	1,0	2,0	schwach trüb
1,0	—	1,0	2,0	"

Also die minimale hemmende Menge des Serums gegen 0,0001 g Trypsin beträgt 0,0015 ccm.

Wie aus Tabelle I ersichtlich ist, kann nach unserer Methode die Hemmungskraft gegen Trypsin durch die geringe Serummenge rechnerisch ausgedrückt werden, bei welcher gerade unverdautes Casein nachzuweisen ist.

Unsere Untersuchung ergab, dass die minimale Hemmungsmenge des menschlichen Blutserums gegen 1 ccm einer 0,1 prom. Trypsinlösung zwischen 0,0005—0,005 ccm und zwar meistens zwischen 0,001 bis 0,0025 ccm schwankt. Betrachtet man nun die Serummenge 0,002 ccm als eine Grenze der schwächeren sowie stärkeren Hemmung, so beträgt die Procentzahl unter 0,002 (incl.) 60 pCt., die über 0,002 40 pCt. der Fälle, ohne Unterschied, ob die Wassermann'sche Reaction positiv oder negativ war. Obwohl die negative Seroreaction syphilitische Er-

1) Grübler's Trypsin.

2) Durch Zusatz von ein paar Tropfen 5 proc. Essigsäure (Essigsäure 5 ccm, Alkohol 45 ccm, Wasser 50 ccm).



Tabelle II.

Wassermann'sche Reaction: positiv.

Kranke	Diagnose	Hemmende Serummenge	
1. T. . .	Tabes, Basedow-Krankheit etc.	0,0006	
2. W. . .	Aortenaneurysma.	0,001	
3. A. . .	Pneumonie.	0,001	
4. H. . .	Periostitis luetica.	0,001	
5. R. . .	—	0,001	
6. R. . .	Tabes incipiens.	0,001	
7. J. . .	Cirrhosis hepatis.	0,0015	
8. D. . .	Tabes dorsualis.	0,0015	60 pCt.
9. R. . .	Aorteninsufficienz.	0,0015	
10. G. . .	Syphilis, Lebercirrhosis.	0,0015	
11. N. . .	Nephritis chronica.	0,0015	
12. L. . .	Tabes dorsualis.	0,0015	
13. S. . .	Lues, Nephritis luetica.	0,0015	
14. R. . .	Lues, Thrombus der Unterschenkelvenen.	0,0015	
15. H. . .	Bradycardie.	0,0015	
16. B. . .	Kleinhirntumor.	0,0025	
17. K. . .	—	0,0025	
18. G. . .	Gelenkrheumatismus.	0,0025	
19. W. . .	Bulbäre Paralyse.	0,0025	
20. Z. . .	Gelenkrheumatismus.	0,0025	40 pCt.
21. M. . .	Aorteninsufficienz.	0,0025	
22. B. . .	—	0,0035	
23. Z. . .	—	0,004	
24. S. . .	Polyarthritis acuta.	0,005	
25. Z. . .	Abortus.	0,005	

Tabelle III.

Wassermann'sche Reaction: negativ.

Kranke	Diagnose	Hemmende Serummenge	
1. M. . .	Parese des linken Beines.	0,0005	
2. B. . .	Asthma cardiale.	0,001	
3. B. . .	Leberschwellung, Hyperacidität.	0,001	
4. M. . .	—	0,001	
5. B. . .	Facialisparese.	0,001	60 pCt.
6. M. . .	Affectio apicis dextra.	0,001	
7. S. . .	—	0,0015	
8. W. . .	Polyarthritis rheumatica.	0,0015	
9. C. . .	—	0,002	
10. S. . .	—	0,0025	
11. A. . .	—	0,0025	
12. B. . .	Tabes dorsualis.	0,0025	40 pCt.
13. S. . .	Asthma?	0,0025	
14. H. . .	Polyarthritis rheumatica.	0,0025	
15. S. . .	—	0,0025	

krankungen nicht ausschliessen dürfte, berechne ich hier nur solche Fälle als Syphilis (incl. Parasyphilis), bei welchen sie positiv ausfiel. So dürfte man nach unserer Untersuchung sagen, dass der Antitrypsingehalt bei Lues im Vergleich zu nicht luetischen Erkrankungen weder vermindert noch vermehrt ist. Der Titer des Antitrypsins hat demnach bei Lues keinen diagnostischen Werth und das Verhalten des Antitrypsins kann nicht zur Klärung der bei der Wassermann'schen Reaction sich abspielenden Vorgänge beitragen.



XLV.

Ueber die Nierenthätigkeit nach Unterbindung der Nierenarterien.

Von

Dr. **K. Kawashima** (Tokio).

Die Nierenarterien sind bekanntlich Endarterien im functionellen Sinn, wenngleich schon die Entstehung eines hämorrhagischen Infarctes die absolute Richtigkeit dieses Satzes in Frage stellt. Aus demselben Grunde wurde bisher die Möglichkeit der Ausbildung eines arteriellen Collateralkreislaufes von der Rinde der Niere aus geleugnet. Bei Untersuchungen, die sich hierauf bezogen, gelang es Katzenstein, einen Collateralkreislauf der Niere zur Ausbildung zu bringen, und um dessen functionelle Bedeutung zu prüfen, unterband er bei mehreren Thieren die Nierenarterien. In 3 Versuchen gelang es, die Versuchsthiere nach Unterbindung beider Nierenarterien längere Zeit am Leben zu erhalten, und ich habe auf Veranlassung des Herrn Prof. Brugsch an zwei dieser Thiere Stoffwechseluntersuchungen gemacht, um festzustellen, wie weit functionstüchtig diese Nieren sind, wenn deren Blutzufluss für ihre Ernährung und Function lediglich durch den künstlich erzeugten Collateralkreislauf stattfand. Ausser den operirten Thieren unterzog ich eine gesunde Hündin, wenn auch nur für wenige Tage, einer Controluntersuchung. Es wurde hauptsächlich die Ausscheidung der Nieren hinsichtlich Stickstoff und Chlor, sowie der Gefrierpunkt des Harns untersucht. Auch die Ausscheidung von Indigschwefelsäure-Carmin wurde herausgezogen.

Es sei zunächst die Versuchsanordnung beschrieben. Die Thiere wurden im Käfig gehalten und täglich mit 200 g Hundekuchen und 400 ccm Wasser gefüttert. Die N-Bestimmung geschah nach Kjeldahl, der Chlorgehalt im Harn nach Volhard, während derselbe im Koth nach Mohr titrirt wurde, nach Veraschung auf trockenem Wege. Der Gefrierpunkt wurde im Beckmann'schen Apparat bestimmt. Die Indigcarminlösung wurde nach Völker bereitet (0,08 g Indigcarmin und 0,1 g Natriumchlorid, dazu 20 ccm Wasser); nach vollständiger Entleerung der Blase brachte man sie mit der Schlundsonde statt der Injection ein. Nach 10 Minuten wurde katheterisirt und so lange gewartet, bis eine blaue Färbung des Harns sich zeigte.

Um den Koth abzugrenzen, wurde Carmin verwandt. Die eigentliche Untersuchung konnte bei den Thieren erst nach einigen Tagen



vor sich gehen, sobald sie sich an gleichmässige Nahrungsaufnahme und Entleerung der Excrete gewöhnt hatten.

Der von uns benutzte Hundekuchen zeigte nach eigenen Analysen folgende Zusammensetzung:

N-Gehalt . . .	3,9340 pCt.
Cl-Gehalt . . .	1,5756 „

Betrachtet man Tabelle I und II, so ergiebt sich, dass die tägliche N- und Cl-Ausscheidung im Harn beim operirten Thier annähernd gleichmässig vor sich geht, und zwar wird ausgeschieden bei der

	N	Cl
I. Hündin		
tägl. durchschnittlich	5,6628 g = 71,972 pCt. der Einnahme	1,7003 g = 53,957 pCt.
II. Hündin		
tägl. durchschnittlich	5,5239 g = 70,207 pCt. der Einnahme	1,6391 g = 52,015 pCt.

Zieht man die Bilanz zwischen der eingenommenen N-Menge und der durch Koth und Urin abgegebenen, so ergiebt sich bei Hündin I:

eingenommene N-Menge	= 7,8680 g	
ausgeschiedene N-Menge	= 7,2041 g	5,6628 g = 71,972 pCt. (Harn)
		1,5413 g = 19,589 pCt. (Koth)
Bilanz	+ 0,6639 g (8,438 pCt.)	

und hinsichtlich des Cl:

eingenommene Cl-Menge	= 3,1512 g	
ausgeschiedene Cl-Menge	= 2,0689 g	1,7003 g = 53,957 pCt. (Harn)
		0,3686 g = 11,697 pCt. (Koth)
zurückgehaltene Cl-Menge	= 1,0823 g (34,346 pCt.).	

Diese tägliche Retention von Chlor und Stickstoff ist vielleicht darauf zurückzuführen, dass die Thiere sich gewissermaassen wie Reconvalescenten mit der Tendenz zum Stickstoffansatz verhalten. Allerdings besteht auch die Möglichkeit, dass die Hündin in Folge einer gewissen Niereninsufficienz nicht die gesammte N- und Cl-Menge auszuscheiden in der Lage ist. Für die letztere Möglichkeit könnte die Thatsache sprechen, dass mit dem Kothe eine verhältnissmässig grosse N-Menge (19,589 pCt.) und Chlormenge verloren geht. Betrachtet man indessen die Verhältnisse bei dem gesunden Controlthier, so findet sich demgegenüber, wie unten gezeigt, zwar eine geringe negative N-Bilanz, dabei ist aber auch hier der N-Werth der Fäces ein relativ sehr hoher, so dass wir in dem Zustande eines hohen N-Werthes des Kothes keine Bestätigung für die zweite in Discussion gezogene Möglichkeit haben.

N-Einnahme beim Controlthier (Tab. III)	7,8680 g	
N-Ausgabe „ „	8,0825 g	6,5713 g = 83,520 pCt. (Harn)
		1,5112 g = 19,206 pCt. (Koth)
Bilanz	— 0,2145 g (2,726 pCt.).	

Es wurde aber auch beim gesunden Controlthier Chlor zurückgehalten, wie bei der Hündin I:



Einnahme 3,1512 g

Ausgabe 1,9797 g { 1,6064 g = 50,977 pCt. (Harn)
0,3733 g = 11,846 pCt. (Koth)

+ 1,1715 g (37,177 pCt.).

Aus diesem Umstande heraus halten wir uns nicht für berechtigt, aus einer geringen Cl- und N-Retention bei der Hündin I auf eine Insufficienz der Nieren zu schliessen.

Beurtheilen wir die Verhältnisse bei der Hündin II, so stellen diese — obschon die Kothanalysen nicht zu Ende geführt werden konnten — sich genau so dar wie bei der Hündin I, nur dass die tägliche N- und Cl-Ausscheidung um etwas geringer ist wie bei Hündin I, so dass wir auch aus diesem Versuch keine Insufficienz der Nieren gegenüber einigermaassen normalen Stoffwechselverhältnissen herauszulesen berechtigt sind.

Was im Uebrigen den Gefrierpunkt des Harns betrifft, so stellt er sich als normal für den Hundeharn und entsprechend der Tagesmenge des Harns dar.

Die Farbstoffausscheidung trat bei der II. operirten Hündin erst nach 20 Minuten ein, während es bei dem gesunden Controlthier schon nach 15 Minuten der Fall war. Die Ausscheidung des gefärbten Harns dauerte etwa 20 Stunden, sowohl beim operirten als beim gesunden Thier. Es soll die Ausscheidung des gefärbten Harns durch Injection des Indigcarmins normaler Weise erst nach 4—10 Minuten, manchmal nach 15—30 Minuten beginnen und 15—18 Stunden dauern. Bei unseren Fällen kann man daher annehmen, dass die Farbstoffausscheidung von dem normalen Verhalten nicht abweichend war.

Tabelle I.

I. Hündin, von etwa 11 kg; 95 Tage nach der letzten Operation.

Reihe	Datum	Harn				Koth		
		Menge ccm	N g	Cl g	δ g	Menge (nach dem Trocknen) g	N g	Cl g
1.	4. X.	230	5,2808	2,0419	2,91	—	—	—
2.	5. X.	220	5,1128	1,7465	2,89	50	2,8210	0,5757
3.	6. X.	280	7,7616	2,3713	3,04	—	—	—
4.	7. X.	250	6,5415	1,7953	2,66	62	3,0640	0,8266
5.	8. X.	185	4,9754	1,3601	2,72	—	—	—
6.	9. X.	185	5,3406	1,3061	2,87	62	3,1335	0,5636
7.	10. X.	245	6,1946	1,8781	2,64	35	1,6660	0,3607
8.	11. X.	190	5,4408	1,1290	2,80	30	1,4490	0,2727
9.	12. X.	210	5,8212	1,5908	2,15	—	—	—
10.	13. X.	236	5,5045	1,7233	2,33	50	2,3520	0,7575
11.	14. X.	210	4,4717	1,5271	3,08	—	—	—
12.	15. X.	235	5,9450	1,7160	2,42	57	2,9526	0,7599
13.	16. X.	180	4,1363	1,2544	2,51	47	2,5221	0,5696
14.	17. X.	290	6,7518	2,3638	2,41	34	1,6184	0,4739
Summe		3146	79,2786	23,8037	37,43	427	21,5786	5,1604
Durchschnitt		**224,7**	**5,6628**	**1,7003**	**2,67**	**30,5**	**1,5413**	**0,3686**

Tabelle II.

II. Hündin, von etwa 9,5 kg; 43 Tage nach der letzten Operation.

Reihe	Datum	Harn			
		Menge ccm	N g	Cl g	δ g
1.	23. XI.	270	6,2030	2,0616	2,80
2.	24. XI.	200	5,4320	1,4908	2,50
3.	25. XI.	185	4,9117	1,4126	3,05
4.	26. XI.	210	5,7154	1,6544	2,85
5.	27. XI.	260	6,5993	2,0325	2,62
6.	28. XI.	186	5,0466	1,4653	2,83
7.	29. XI.	182	4,7590	1,3566	2,79
	Summe	1493	38,6670	11,4738	19,44
	Durchschnitt	**213,3**	**5,5239**	**1,6391**	**2,78**

Tabelle III.

III. Hündin, von etwa 12,5 kg; als Controlthier.

Datum	Harn				Koth		
	Menge ccm	N g	Cl g	δ g	Menge (nach dem Trocknen) g	N g	Cl g
27. XI.	235	6,6980	1,6377	3,08	—	—	—
28. XI.	230	6,4446	1,5750	2,95	56	3,0223	0,7466
Summe	465	13,1426	3,2127	6,03	56	3,0223	0,7466
Durchschnitt	**232,5**	**6,5713**	**1,6064**	**3,02**	**28**	**1,5112**	**0,3733**

Aus den obigen Untersuchungen geht also hervor, dass gegenüber normalen Ansprüchen eine Schädigung der excretorischen Nierenverhältnisse durch den künstlich erzeugten Collateralkreislauf nach der Unterbindung der Nierenarterien an der Aorta nicht stattgefunden hat. Diese Thatsache ist vielleicht so zu erklären, dass eine Störung in einer Partie der Niere durch compensatorische Wirkung der anderen ausgeglichen wird, in analoger Weise, wie thatsächlich häufig eine Hälfte des paarigen Organs hypertrophisch compensirt, falls eine andere hypoplastisch ist oder fehlt.

XLVI.

Aus dem Kgl. Frederiks-Hospital (Kopenhagen), Abtheilung A
(Director: Prof. Chr. Gram).

Bemerkungen über einige vermeintliche, durch (I) Intoxication und (II) Leberleiden hervorgerufene Veränderungen der Langerhans'schen Inseln.

Von

K. A. Heiberg.

Ist man durch pathologisch-anatomische Untersuchungen erst zu der Anschauung gelangt, dass zwischen dem Verhalten der Langerhans'schen Inseln und den chronischen Glykosurien ein enger Zusammenhang besteht, so wird es einleuchten, dass jeder in der Literatur erstattete Bericht sowohl über experimentell hervorgerufene, als über spontan entstandene Vermehrung des Inselgewebes in höchstem Grade die Aufmerksamkeit erregen und zur Nachprüfung anspornen wird. Um so besser, wenn wir nun wirklich schon Mittel kennen würden, um die Inseln kräftigen zu können!?

Die folgenden Untersuchungen sind nun einige Glieder einer solchen Reihe von Studien.

I. Vermeintliche Veränderungen bei Intoxication.

Carnot und Amet[1]) glaubten, gewisse Veränderungen[2]) bei Intoxication mit Arsenik (und mit Phosphor) feststellen zu können. Um zu prüfen, ob es auch mir gelingen würde, ein ähnliches Verhalten festzustellen, unternahm ich einige Versuche an weissen Mäusen. Es er-

1) Carnot u. Amet, Compt. rend. de la Soc. biol. 1905. II. — Carnot, Les pancréatites. Thèse. Paris 1898.

2) Carnot u. Amet führen an (1905): ... „que certaines intoxications faibles, notamment par le phosphore et l'arsenic, ont donné naissance à une hyperplasie considérable des îlots, aussi que l'un de nous l'avait déjà signalé à propos du phosphore". (Carnot meinte [1898] an einem 2300 g wiegenden Kaninchen 2 Tage nach $1/2$ ccm 1 proc. Phosphoröl gesehen zu haben, dass die Langerhans'schen Inseln „présentent une semblable multiplication cellulaire", die sich bei langdauernder Vergiftung dagegen in geringerem Grade zeige). „Cette hyperplasie déterminée par de faibles doses fait suivant une loi bien connue de pathologie générale place à la dégénérescence lorsqu'il s'agit de doses plus considérables".



hielten z. B. die beiden Mäuse, die am längsten mit Arsenik behandelt wurden, im Laufe von 31 Tagen mit ziemlich regelmässigen Zwischenräumen 20 subcutane Einspritzungen einer 0,1 proc. Lösung secundären Natriumarsenats; die Dosis betrug Anfangs 0,0002 g des Arsensalzes, stieg aber nach Verlauf des halben Zeitraums; im Ganzen wurden ca. 0,011 g gegeben[1]).

Bei mikroskopischer Untersuchung des Pankreas fanden sich weder bei einer kürzeren, noch bei der genannten Behandlung Veränderungen der Inseln, die ein Wachsthum andeuten könnten, wie z. B. Anzeichen der Zelltheilung oder unregelmässige Abgrenzung.

Da mit Bezug auf die quantitativen Verhältnisse die grössten Täuschungen entstehen können, wenn man nur eine geringe Anzahl von Schnitten untersucht, wurde das ganze oder doch fast das ganze Pankreas in Serien zerlegt. Wegen der Kleinheit und des gelappten und lockeren Baues des Organs ist es nicht möglich, durchaus sicher zu gehen, dass alle Schnitte in derselben Weise ausfallen, was nicht ohne Bedeutung ist, weil die Länge der Inseln deren Breite zuweilen erheblich übersteigt. Es wurde so ziemlich Sorge dafür getragen, dass sowohl aus grossen, als aus kleinen Schnitten Inseln gemessen wurden — mithin sowohl die ein wenig mehr centralen, als die ein wenig mehr peripherischen; wäre dies noch strenger beobachtet worden, so hätte man möglicher Weise für das Controlmaterial einen noch kleineren mittleren Fehler als den wirklich erhaltenen erzielt.

Um mit einem normalen Material vergleichen zu können, bestimmte man an 10 gewöhnlichen Mäusen den längsten Diameter von 50 aufs Geratewohl gewählten Inseldurchschnitten aus dem Pankreas durch Messungen, die in derselben Weise ausgeführt wurden, wie an den mit Arsenik behandelten Mäusen.

Bei 10 Controlmäusen war

die durchschnittliche Länge des längsten Diameters von 50 Inseln in μ	die Differenz von der Mittelzahl	das Quadrat der Differenz von der Mittelzahl
122	0	0
124	+ 2	4
131	+ 9	81
116	÷ 6	36
125	+ 3	9
130	+ 8	64
129	+ 7	49
107	÷ 15	225
122	0	0
114	÷ 8	64
Summa 1220		532
Durchschnitt **122**		

1) Bei Eingabe per os ist pro die 0,0005 g die letale, 0,00025 g die maximale Dosis (vgl. **Marks**, Journ. of experim. med. Vol. X. Jan. 1908 [oder Arb. a. d. kgl. Inst. f. exp. Ther. zu Frankfurt a. M. H. 4. 1908].)

In üblicher Weise findet man, dass der mittlere Fehler $\sqrt{\frac{532}{9}} = 8$ ist, was also heisst, dass er 7 pCt. der Mittelzahl beträgt. Man sieht nun leicht, dass die Abweichungen sämmtlich innerhalb des Zweifachen des mittleren Fehlers liegen, was der Ausschlag ist, mit dem man gewöhnlich als Kriterium für den Werth einer Schwankung rechnet, wenn man gleich, namentlich bei grösseren Untersuchungsreihen, darauf gefasst sein muss, dann und wann noch grössere Schwankungen anzutreffen.

Vergleichen wir nun die bei den Controlthieren gefundenen Verhältnisse mit den Verhältnissen bei den beiden genannten am längsten behandelten Mäusen, so erweist es sich, dass der längste Diameter bei letzteren in 50 angetroffenen Inseldurchschnitten durchweg **122** und **129** betrug, mithin 2 Werthe hatte, die nicht nur innerhalb des durch die Messungen als zulässig ermittelten Spielraumes liegen, sondern sogar mit 2 bei den Controlthieren gefundenen Werthen zusammenfallen.

Die (durch mehrere Zählungen festgestellte) Anzahl übersteigt ebensowenig die bei normalen Thieren angetroffene.

Die Wirkung der Phosphorvergiftung wurde ferner an einigen Mäusen untersucht. Was das Hervorrufen von Bildern eines Wachsthums betrifft, so erwies sich das Resultat als durchaus negativ; dasselbe war der Fall mit Bezug auf die Anzahl der Inseln, die durch Zählung festgestellt wurde. Das durchschnittliche, in gewöhnlicher Weise gefundene Maass der Inseln betrug **148** μ in einem Falle, wo 3 Tage vorher Phosphor gegeben worden war; die Abweichung war hier ein wenig grösser als das Dreifache des mittleren Fehlers, war also auffallend gross, doch lässt sie sich wahrscheinlich am besten dadurch erklären, dass hier ziemlich lange cylindrische Inseln vorkamen, die nach der Längsachse des Cylinders getroffen worden waren; die kreisförmigen Durchschnitte der Inseln waren dagegen nicht grösser als sonst.

Ausser in diesen Thierversuchen richtete ich auch bei der Untersuchung des Pankreas der untengenannten 4 Patienten, die mit grossen Dosen Arsenik in Form von Atoxyl behandelt worden waren[1]), meine Aufmerksamkeit auf das Verhalten der Langerhans'schen Inseln.

No. **1.** J. L. Leucaemia myelogenes. Behandelt vom 26. 4. bis 26. 8. 1908 mit im Ganzen 770 cg Atoxyl (in 17 Dosen). Gest. 3. 9. 1908.

No. **2.** H. H. Leucaemia lymphatica. Behandelt vom 28. 4. bis 13. 10. 1908 mit im Ganzen 620 cg Atoxyl (in 15 Dosen). Gest. 5. 11. 1908.

No. **3.** K. C. Leucaemia myelogenes (vgl. Gram, l. c. S. 395—400). Behandelt vom 8. 10. bis 12. 12. 1908 mit im Ganzen 370 cg Atoxyl (in 11 Dosen). Gest. 4. 2. 1909.

1) Gram, Klinisch-therapeutische Vorlesungen. IV. Theil. Kopenhagen 1909. Gram schreibt (S. 400) über diese Behandlung: „Wir haben jetzt in der Abtheilung die Atoxylbehandlung in einer Reihe von Fällen von Leukämie und perniciöser Anämie versucht, ohne dass dieselbe nennenswerthe Wirkung geübt zu haben scheint, speciell scheint sie bei diesen Krankheiten keinen wesentlichen Vortheil vor den gewöhnlichen Arsenpräparaten zu besitzen".



No. 4. J. K. Anaemia perniciosa. Behandelt vom 28. 4. bis 27. 10. 1908 mit im Ganzen 780 cg Atoxyl (in 23 Dosen). Gest. 29. 10. 1908.

Es wurde mir nur die Gelegenheit, festzustellen, dass sich keine gemeinschaftlichen charakteristischen Merkmale darboten; auch fand sich durchaus nichts vor, was in der Richtung quantitativer Veränderungen der Inseln in Folge der Arsenikvergiftung deuten könnte, kurz, gar nichts, was sich gebrauchen liesse, um die von Carnot und Amet aufgestellten Ansichten zu stützen.

Eben bemerkt sei noch, dass man seit Külz'[1]) Untersuchungen der Meinung ist, dass dem Arsenik jede specifische Wirkung auf den Stoffwechsel beim Diabetes abgeht — was früheren Angaben widerstreitet.

Wie man also verstehen wird, betrachte ich es nicht als gleichgültig, dass man Punkt für Punkt feststellt, welche weniger beweiskräftigen Behauptungen man vorgebracht hat.

Die Untersuchungen dieses Charakters bilden auch eine vorzügliche Ergänzung zur Klarlegung der Unveränderlichkeit der Inseln unter den allermeisten Verhältnissen. Nur durch Genauigkeit der Untersuchung schafft man Klarheit, und nur hierdurch werden die Forscher ermuthigt, ganz andere Wege zu betreten, die möglicher Weise fahrbarer sind, wenn grössere Uebersichtlichkeit den Wirrwarr der Beobachtungen ablösen — welche nur dann mehr verständlich würden, wenn man die Inseln als ziemlich instabile Bildungeu auffasste.

Kyrle's[2]) schöne Untersuchungen sind einstweilen die einzigen, die in plausibler Weise — u. A. durch den Nachweis von Kerntheilungen — die experimentell hervorgerufenen Veränderungen mit Bezug auf vermehrtes Wachsthum auseinandergesetzt haben.

II. Vermeintliche Veränderungen bei Leberleiden.

Bei Leiden der Leber haben einige Autoren, zunächst doch Ohlmacher[3]), geglaubt, zugleich Veränderungen der Grösse der Langerhans'schen Inseln beobachtet zu haben. Ohlmacher nimmt an, es finde bei Leberkrankheiten eine compensatorische Hypertrophie statt, „proportional to the degree of liver disease.“ Er maass 5 Inseln „of varying sizes“, deren Durchschnittslänge er berechnete. Er stellt sehr richtig fest, dass die chronische Entzündung des Pankreas an und für sich keine Vergrösserung der Inseln bewirke, und dass hieraus mithin keine Fehlerquelle zu befürchten sei. Wenn er aber schreibt: „It appears wholly improbable that such a degree of enlargement as 0,3 mm is ever attained by these structures except under abnormal conditions“, so bleibt er uns den Beweis freilich durchaus schuldig, und somit scheint eigentlich seiner ganzen Argumentation der Boden entzogen zu sein. Und so wenige begründende Messungen bei jeder Untersuchung gestatten in der That wohl keinen anderen Anhaltspunkt als

1) Külz, Diabetes mellitus. Marburg 1874. Bd. I. S. 92—97.
2) Kyrle, Arch. f. mikrosk. Anat. 1908. Bd. 72.
3) Ohlmacher, The Amer. Journ. of Medical Sciences. 1904. S. 284.



den längsten angetroffenen Diameter, da der durchschnittliche Diameter gar zu willkürlich zu werden scheint, wenn man nur so wenige Inseln untersucht, wobei anzunehmen ist, dass eine unfreiwillige Auswahl sich noch schwieriger gänzlich vermeiden lässt, als wenn man eine etwas grössere Anzahl systematisch ausmisst.

In 40 Fällen von „Leberleiden" — höchst verschiedenen Charakters — betrug die von Ohlmacher gemessene maximale Grösse der Inseln mehr als 275 μ in 30 Fällen, und unter diesen in 21 Fällen mehr als 325 μ; hiervon waren 4 Fälle von Cirrhosis hepatis (ohne Glykosurie) mit 341, 361, 304 und 608 μ und 3 Fälle von Cancermetastasen im Hepar 400, 655 und 570 μ; Ohlmacher hebt hervor, dass die letztgenannte Art der Fälle besonders grosse Inseln darbiete, was ich übrigens nach meinen eigenen Beobachtungen ebensowenig zu bestätigen vermag.

Stellt man einen Vergleich mit meinen[1]) früher veröffentlichten Messungen aus Fällen „ohne Leberkrankheit" an, so wird man doch sehen, dass sich in 7 unter 13 Proben im Ganzen 18 Längen von mehr als 275 μ, hierunter 11 von mehr als 325 μ finden. Spätere Messungen haben Resultate gegeben, die keine grossen Abweichungen zeigen. Dass die gelegentlich auftretenden „grossen Maasse" mit äusserster Vorsicht zu behandeln sind, wenn man so weitgehende Schlüsse aus ihnen folgern will wie Ohlmacher, wird schon hierdurch einleuchten. Indem ich nun nach demselben Verfahren (mit 50 Messungen in jedem Falle) in 4 Fällen von Cirrhosis hepatis (ohne Diabetes) die Grösse der Inseln untersuchte, habe ich ein Material zu Wege gebracht, dessen hinlängliches normal-anatomisches Correctiv man sowohl an den oben citirten als an später ausgeführten Messungen hat:

Im Ganzen ergaben 26 Reihen- (von je 50) Maasse zusammen eine Mittelzahl von **121** mit einem mittleren Fehler von **23**.

Bei den Lebercirrhosen erwiesen sich nun die Mittelzahlen der Diameter der Langerhans'schen Inseln als:

140. (Schnitte aus einem anderen Stücke: **135**).
No. 1. 45 ♂. (Gest. 11. 3. 1909.)

112. No. 2. 42 ♂. (Gest. 22. 7. 1909.)
(Nicht unbeträchtliche interacinöse Sklerose.)

132. No. 3. 38 ♀. (Gest. 30. 9. 1909.)

102. (Andere Schnitte **111**).
No. 4. 58 ♀. (Gest. 4. 1. 1910.)
(Geringe Zunahme des interlobulären Bindegewebes.)

Hieraus geht hervor, dass keines der angeführten durchschnittlichen Maasse eine Abweichung von der Mittelzahl darbietet, die auch nur die Höhe des mittleren Fehlers erreichte. Diese Messungen können also durchaus nicht zur Stütze der Anschauung dienen, dass man bei der Cirrhosis hepatis besonders wohlentwickelte Langerhans'sche Inseln antreffen sollte.

1) Heiberg, Anat. Anz. 1906. Bd. 29. S. 58.



In 4 der 6 Reihen- (von je 50) Maasse fanden sich im Ganzen 8 Maasse von mehr als 275 μ, unter diesen 2 von mehr als 325 μ.

Eine Zählung der Anzahl der Inseln ergab, dass auch die durchschnittliche Menge derselben die Grenzen, die man sonst antreffen kann, nicht überschritt.

Bei der Untersuchung des Pankreas in 4 Fällen von Lebercirrhose mit Diabetes hielt ich ebenfalls meine Aufmerksamkeit darauf gerichtet, wie es sich mit der Grösse der Inseln verhielt. Maassreihen wie die angegebenen auszuführen, wäre doch nicht in jedem dieser Fälle möglich gewesen, denn zu diesem Zwecke ist eine so gute Conservirung erforderlich, dass man durchaus keine Furcht zu hegen braucht, die kleineren Inseldurchschnitte möchten sich der Betheiligung an der Maassreihe entziehen; besonders grosse Inseln fanden sich indess nicht in grösserer Anzahl, als man sonst antreffen kann. Und in dem einen der Fälle betrug das durchschnittliche Maass (von 50 der längsten Diameter) **124** μ, mithin eine ganz normale Mittelzahl.

Dass Ohlmacher's Conclusion: „Diseases of the liver are generally accompanied by an enlargement of the islands of Langerhans, which is considered a true compensatory hypertrophy", mit Bezug auf die Lebercirrhose unbegründet und auch sonst gar zu schwach unterbaut ist, geht meiner Ansicht nach aus vorstehenden Untersuchungen und Erwägungen hervor.

Eben weil ich selbst geneigt bin — unter etwas verschiedenartigen anatomischen Formen, worauf ich später zurückkommen werde — an das Vorkommen einer gelegentlich auftretenden Hypertrophie der Langerhans'schen Inseln beim Diabetes mellitus zu glauben, wenngleich dieselbe sich zahlenmässig nur sehr schwierig darlegen und zur Wahrscheinlichkeit erheben lässt, weshalb diese Auffassung wohl auch zu gewissen qualitativen Verhältnissen einige Stützen suchen muss, meine ich, dass es auf anderen Gebieten Interesse hat, weniger gut documentirtes Material, das den erwähnten Fund sogar durch Messungen zu erhärten sucht, zurückzuweisen.

Résumé: Es gelingt nicht, Anhaltspunkte der Ansicht zu finden, dass die Langerhans'schen Inseln durch die genannten Vergiftungen quantitative Veränderungen erleiden sollten, und auch bei Leberkrankheiten werden Veränderungen, wie die angegebenen, nicht beobachtet.



XLVII.

Die tuberculösen Intoxicationen.

Eine klinisch-experimentelle Studie.

Von

Dr. **Josef Hollós,**

Prosektor am allgemeinen Krankenhause in Szeged.

Seitdem die specifische Diagnostik an Boden gewinnt, sehen wir recht oft, dass wir Tuberculose auch in Fällen feststellen können, wo dies mit unseren physikalischen Mitteln unmöglich wäre. Und die Sectionen beweisen, dass die tuberculöse Infection sogar noch viel häufiger ist, als unsere durch diese specifischen Mittel vervollkommneten klinischen Untersuchungen verrathen. Auf Grund der Erfahrungen am Secirtisch können wir bestimmt behaupten, dass nur der erheblich kleinere Theil der Menschen der tuberculösen Infection entgeht. Diese latenten tuberculösen Herde können nach Ausdehnung und Lage ganz verschieden sein und auch ihre Heilungsprocesse sind äusserst verschieden. Sie können geheilt, ganz verkalkt oder völlig von Narbengewebe umkapselt sein, sie können mehr oder minder geheilt sein. Wir können auch um Herde herum, die in Heilung begriffen sind, Spuren frischer Tuberkelbildung finden.

Diese versteckten und scheinbar wirkungslosen Herde wurden bisher von den Klinikern nicht besonders beachtet, und so ist es ganz natürlich, dass die wechselnden klinischen Erscheinungen, welche durch die Toxinproductionen dieser versteckten Herde hervorgerufen werden, auch auf keine einheitliche Ursache zurückzuführen waren, wodurch sie klinisch falsch beurtheilt wurden.

Die Feststellung und Vereinheitlichung der klinischen Symptome der Tuberculose wurden nur dadurch ermöglicht, dass wir mit den specifischen Mitteln der Tuberculose, wie z. B. den Tuberculinen oder Carl Spengler's Immunkörpern, manche Krankheitssymptome zeitweilig oder endgültig beheben können. Gerade in der ärztlichen Praxis müssen wir nicht selten aus der Wirkung des Arzneimittels auf die Diagnose schliessen, so dass oft genug die Verabreichung einer Arznei nur ein Versuch zu nachträglicher Feststellung der Diagnose ist. Im Laufe der specifischen Behandlung der Tuberculose, welche ich seit $2^1/_2$ Jahren bei mehr als tausend Kranken anwandte, erkannte ich die Symptome der latenten Tuberculose Schritt für Schritt durch zeitweilige oder endgültige Beseitigung von



Krankheitssymptomen und konnte so schliesslich ein äusserst wechselndes klinisches Krankheitsbild vereinheitlichen, das bis jetzt noch gar nicht als tuberculöse Erscheinung erkannt worden war.

Dieses Krankheitsbild fasste ich unter dem Namen tuberculöse Intoxicationen zusammen und halte deren genaues Erkennen aus zwei Gründen für sehr wichtig: erstens weil die Tuberculose in diesem anfänglichen Intoxicationsstadium durch entsprechende specifische Behandlung meist sicher und endgültig heilbar ist, und zweitens weil diese Intoxicationssymptome bis jetzt klinisch falsch beurtheilt wurden und grossentheils als Symptome von Anämie, Neurasthenie, Hysterie und verschiedenen Neurosen aufgefasst wurden.

Ich gruppire diese Intoxicationssymptome in folgender Weise:

1. Kopfschmerzen, Schwindel.
2. Schlafstörungen: Schlaflosigkeit oder grosse Schläfrigkeit; aufregende, verworrene Träume.
3. Vasomotorische und Temperaturstörungen.
4. Schwitzen.
5. Mattigkeitsgefühl; rasches Ermüden.
6. Erregbarkeit; Nervosität; Verminderung der geistigen Arbeitsfähigkeit.
7. Magenschmerzen; Appetitstörungen; Brechreiz.
8. Habituelle Obstipation.
9. Menstruationsstörungen.
10. Basedow'sche Krankheit.

Schliesslich gehört noch hierher ein Theil der Gelenkaffection, welche Prof. Ant. Poncet[1]) (Lyon) unter dem Namen „Rhumatisme tuberculeux" zusammenfasst.

Manchmal sind von diesen Symptomen nur ein einziges oder einige wenige vorhanden; z. B. seit Jahren bestehende Kopfschmerzen oder Menstruationsstörungen oder starkes Mattigkeitsgefühl; manchmal dominirt ein oder das andere Symptom, wobei aber auch andere Erscheinungen in grösserem oder geringerem Maasse vorhanden sein können, aber nur durch genaues Ausfragen festzustellen sind. Ein andermal werden die Kranken von ganzen Haufen der verschiedenen Symptome gequält, und sie suchen mit ihren Klagen einen Arzt nach dem anderen auf, weil die üblichen Behandlungen mit Eisen, Arsen, Phosphor und sonstigen Arzneimitteln, die hydrotherapeutische und Suggestionsmethode wenig oder gar nichts helfen und die Kranken meistens auch nach klimatischer Behandlung immer wieder recidiviren

Vor Allem will ich auf die Frage antworten, womit ich beweisen kann, dass die angeführten Symptome wirklich auch Symptome der Tuberculose bilden.

Ich habe bei meinen Fällen dreierlei Beweise:

1. Feststellung der Tuberculose auf physikalischem Wege oder durch specifische Mittel.

1) A. Poncet et R. Leriche, Le rhumatisme tuberculeux. Paris 1909, Doin.



2. Ergebniss der Therapie, d. h. zeitweilige oder endgültige Beseitigung der angeführten Symptome oder Symptomgruppen durch specifische Behandlung.
3. Hervorrufen dieser Symptome durch Auslösen einer künstlichen Intoxication.

Da meine Fälle diesen Beweisen entsprechen und da ich meine Ergebnisse aus genauer Beobachtung und aus den Resultaten der specifischen Behandlung von mehr als 1000 Fällen ableitete, so bin ich wohl berechtigt, zu behaupten, dass meine Folgerungen richtig sind und der wissenschaftlichen Kritik Stand halten.

Neben diesen wäre auch der pathologisch-anatomische Beweis wichtig, für den lassen sich aber die Daten nur sehr langsam sammeln, weil gerade solche Fälle selten zur Section gelangen. Nur einen einzigen von diesen Fällen hatte ich Gelegenheit zu seciren (die Patientin war an der Perforation eines Magengeschwürs gestorben) und wegen der Wichtigkeit des anatomischen Beweises bringe ich diesen Fall an erster Stelle.

Es handelt sich um eine 22jährige Arbeiterin, die mich mit der Klage aufsuchte, dass sie seit Jahren an starken Kopfschmerzen leidet, schlecht schläft, zeitweilig Schwindel hat, rasch müde wird und oft Herzklopfen hat. Sie hustet nicht; fühlt seit 8 Tagen Rückenstechen.

Bei der mässig entwickelten und genährten Patientin war Tuberculose physikalisch nicht nachzuweisen, doch auf Grund der subjectiven Symptome vermuthete ich das Vorhandensein von Tuberculose. Bestärkt wurde ich in dieser Auffassung dadurch, dass der Vater der Patientin vor 4 Jahren an Lungenschwindsucht gestorben war. Auf die diagnostische Impfung ($^1/_{10}$ mg ATO und PTO subcutan injicirt) erfolgte starke positive Reaction (nussgrosse, röthliche und schmerzhafte Infiltration an beiden Impfstellen). Ich begann bei der Kranken die Spengler'sche Vaccination mit Perlsuchtvaccine (PV) -- 11 Impfungen — und darauf verschwanden die subjectiven Symptome vollständig, die Patientin nahm in einigen Monaten $4^1/_2$ kg zu. Erst $6^1/_2$ Monate nach Abschluss der Behandlung meldete sie sich wieder und erzählte, dass sie sich ständig wohl fühlte, aber seit einem Monat neuerlich an Stechen, Herzklopfen und Schlaflosigkeit leide und seit einigen Tagen fortwährend erbrechen müsse. Letzteres erwies sich als Symptom eines Magengeschwüres, an dem sie bald darauf starb.

Bei der Section fanden sich in der rechten Lungenspitze ein halbbohnengrosser, kalkiger, verkäster Herd, in der linken Spitze eine kleinbohnengrosse, vernarbte Stelle, einige isolirte, hanfkorngrosse, schiefergraue Herde und mehrere stecknadelkopfgrosse, vernarbte Tuberkel. Unter diesen Herden, 1 cm tief unter der Pleura, war ein bohnengrosses, vernarbtes Gebiet und darin kleinere verkäste Herde und darunter ein erbsengrosser, verkapselter, erweichter käsiger Herd. Der letztere und die verkalkten Herde erwiesen sich bei der Meerschweinchenimpfung als steril. Die übrigen Herde untersuchte ich histologisch und konnte einen ausgesprochen reparativen Process der Tuberculose feststellen: das Hineinwuchern von neugebildetem, zellreichem, vascularisirtem Bindegewebe in die verkästen Gewebe. In der Mitte eines verkapselten, verkästen Herdes waren sehr viele Tuberkelbacillen zu finden, an den übrigen Stellen waren keine nachzuweisen.

Ist an diesem Fall auch nichts Besonderes, so giebt er doch in manchen Beziehungen wichtige Aufklärung. Vor Allem beweist er, dass die Intoxicationssymptome schon Jahre vor Husten und physi-



kalischer Nachweisbarkeit der Tuberculose vorhanden sein können und dass eine frühe Diagnose dieser Symptome von grösster Wichtigkeit ist. In diesem Falle waren seit Jahren starke Kopfschmerzen, schlechter Schlaf, Mattigkeit, Herzklopfen, zeitweise auch Schwindel vorhanden. Solche und andere Symptome, die ich weiter unten ausführlich erörtere, können die Kranken jahrzehntelang quälen, wenn sie nicht erkannt werden und doch sind sie mit einer entsprechenden specifischen Therapie meistens leicht und endgültig zu heilen. Im vorliegenden Falle verschwanden nach siebenwöchiger Spengler'scher Vaccination sämmtliche Symptome, die Kranke nahm zu und blieb $5^1/_2$ Monate gesund. Da wurde sie recidiv, es stellten sich Herzklopfen und schlechter Schlaf wieder ein.

Auf die Erklärung der Recidive gehe ich später ein.

Zwecks Erklärung der Intoxicationssymptome will ich mich nicht ausführlicher auf theoretische Erörterungen einlassen, welche heute auf klinischer oder experimenteller Grundlage noch nicht sicher bewiesen sind. Aber in Anbetracht der wechselnden Krankheitsbilder, welche diese Intoxicationen hervorrufen, muss ich annehmen, dass einzelne Organe besondere Empfindlichkeit für das Gift besitzen, oder dass sich einzelne Organe vielleicht eher mit den Toxinen verankern, ohne sie aber ganz zu binden. Diese besondere Disposition der Organe ist wahrscheinlich angeboren und so ererbt, was auch dadurch bewiesen wird, dass auch mehrere Mitglieder einer Familie an den gleichen toxischen Symptomen oder der gleichen Symptomgruppe leiden, wie z. B. an Menstruationsstörungen, Stuhlverstopfung, Basedow'scher Krankheit u. s. w.

Diese Giftempfindlichkeit der Organe, welche die toxischen Erscheinungen hervorruft, hängt mit der partiellen Autoimmunität des Organismus zusammen, und wäre so eigentlich nichts Anderes, als die spontane Reaction der einzelnen Organe gegenüber der Vergiftung. Bei solchen Tuberculösen, bei denen sich keine Immunität entwickelt, treten diese Symptome nicht auf, hingegen dominirt und verbreitet sich der tuberculöse Process um so mehr.

Diese meine Auffassung wird auch durch Thierversuche als richtig erwiesen. Bei Meerschweinchen ist Tuberculose unbedingt tödtlich, wenn man das Thier nicht vorher durch Tuberculinbehandlung giftempfindlich gemacht hat. Die Tuberculinbehandlung verursacht toxische Symptome und gleichzeitig Giftempfindlichkeit; bei dem Thier erfolgt partielle Immunität, wodurch die Krankheit langsamer fortschreitet und das Thier oft auch zu retten ist.

Der Zusammenhang der toxischen Symptome mit der Immunität ist nicht nur vom therapeutischen, sondern auch vom prognostischen Standpunkt ausserordentlich wichtig; auf diese Fragen komme ich noch später zurück.

Bevor ich auf die Besprechung der einzelnen toxischen Symptome eingehe, scheint es mir nöthig, kurz die specifischen Methoden zu skizziren, mit denen ich bis jetzt gearbeitet habe. Von Anfang habe ich die Behandlungen ausschliesslich mit Carl Spengler's Stoffen durchgeführt, und zwar ein Jahr lang mit den differentesten von Spengler's Tuber-



culinen, mit TBV (Tuberculose-Vaccin) und PV (Perlsucht-Vaccin), seit $1\frac{1}{2}$ Jahren arbeite ich nur mit seinem neuesten Stoffe, dem Tuberculose-Immunkörper (IK). Das Wesentliche an der Vaccinbehandlung ist, dass auf Grund der physiologisch verschieden wirkenden Toxinproductionen der zweierlei Bacillentypen bei der menschlichen Tuberculose der Organismus bald gegen die Tuberculine des einen, bald des anderen Bacillus Toleranz oder Giftempfindlichkeit zeigt. Bei einem Theil der Kranken ist die eine Art Tuberculin von ausgesprochen heilender, die andere von ausgesprochen giftiger Wirkung. Auf Grund dieses Princips gelang es mir, recht deutlich bei manchen Kranken zufällig oder absichtlich dies oder jenes toxische Symptom künstlich hervorzurufen oder zu steigern. Auf solche Weise erzeugte ich die schwerste Dysmenorrhoe, äusserst starke Schwindelanfälle, Störungen des Schlafes, Mattigkeitsgefühl u. s. w., und diese künstlich erzeugten oder gesteigerten Symptome waren durch die Tuberculine des anderen Bacillentypus in kürzerer oder längerer Zeit vollständig zu beheben. Nicht selten genügten 12, ja sogar einige Stunden, um die künstlich erzeugten toxischen Symptome ebenfalls auf künstliche Weise zu beheben.

Als Beispiel soll folgender Fall dienen.

L. T., *21jähriger Arbeiter*. Seit einem Jahre ständig Nachtschweiss, vor 3 Monaten Hämoptoe, nachher geringer Husten, wechselnder Appetit, zeitweise schlechter Schlaf.

Der Brustkorb des schlecht entwickelten Pat. ist deformirt (Pectus carinatum). Die rechte Schlüsselbeingrube ist ein wenig eingefallen, daselbst verkürzter Perkussionsschall. Puls bei der Untersuchung 72; Temperatur 37,2° C.

Die Behandlung begann am 22. Aug. 1908 mit Injection eines hundertmillionstel Milligramms des TBV und mit zweitäglicher zehnfacher Steigerung der Dosis bis zu $^1/_{100000}$ Theil eines Milligramms.

Unterdessen steigerten sich die Symptome, nämlich die Kopfschmerzen, Appetitmangel, Schlaflosigkeit, Hustenreiz von Tag zu Tag, es stellte sich ausgesprochenes Unwohlsein ein, die Temperatur stieg fortwährend bis 37,8° C.; Pulszahl am 8. Tag der Behandlung 110. *Dieses prägnante Bild der toxischen Reaction verschwand auf ähnliche Weise nach steigenden Dosen des PV in einigen Tagen vollständig*, der Puls fiel schon am nächsten Tage auf 80, und am vierten Tage fiel die Temperatur von 37,5° auf 36,5° und blieb von nun an ständig zwischen 36—36,5°. Bei Steigerung der PV-Dosen stellte sich alsbald vollständig gutes Allgemeinbefinden ein. Auch die subjectiven Schmerzen hörten auf, der Husten nahm bedeutend ab. 5 Wochen später nach Vollendung der Behandlung fühlt sich Pat. ganz wohl, seit 3 Wochen kein Nachtschweiss, keine Kopfschmerzen, 3 kg Zunahme. Drei Monate später hustet er garnicht mehr, fühlt sich vollständig gesund, hat 6 kg zugenommen. Der Pat. meldete sich seitdem nicht.

Mit der *Immunkörper-Behandlung* will ich mich etwas eingehender beschäftigen.

Nach Carl *Spengler*[1]) sind die Immunkörper — hauptsächlich die Lysine und Antitoxine — in den rothen Blutzellen angehäuft, wo sie oft in Millionenmal grösseren Mengen vorhanden sind, als in dem Serum, wohin die Immunkörper nur aus den rothen Zellen auf Antigenreiz —

1) Deutsche med. Wochenschr. 1908. No. 38.



z. B. nach Injection von Tuberculinen — gelangen. Das JK wird also aus den rothen Blutzellen der gegen die humanen und bovinen Bacillentypen immunisirten Thiere gewonnen, und der concentrirte Stoff enthält auf 1 ccm eine Million lytische und antitoxische Einheiten und gleichzeitig die Immunkörper der meisten Eitererreger.

Ich hatte zwar keine Gelegenheit, diese Daten durch Experimente zu controliren, brauche sie aber nicht zu bezweifeln, da ich sehe, dass das JK — welches für einen vollkommen Gesunden auch im concentrirten Zustande indifferent ist — auch in seiner 100000 fachen Verdünnung im Stande ist, das tuberculöse Fieber, sämmtliche toxischen Symptome und den Husten zu beheben und die Bacillen aus dem Sputum verschwinden zu lassen.

Mit dem JK führen wir dem Organismus ein fertiges Antitoxin zu und so ist die Behandlung anscheinend eine passive Immunisation; es entwickelt sich aber oft ein activ-passives Immunisationsverfahren durch Resorption der Toxine der von Lysinen aufgelösten Bacillen.

Die Wirkung der Lysine bei dem Kranken sehen wir theils am raschen, manchmal auffallend raschen Verschwinden der Bacillen, theils in Form des sogenannten lytischen Fiebers. Letzteres entsteht dadurch, dass die freigewordenen Toxine der in grösseren Mengen aufgelösten Bacillen eine kurze, mehr oder minder starke Temperatursteigerung hervorrufen. Nach einer oder mehreren dieser lytischen Temperatursteigerungen wird aber dann die Temperatur meist vollständig und dauernd normal.

Als lehrreiches Beispiel dieser Art halte ich den folgenden Fall für erwähnenswerth.

Dr. G. St., 41 jähriger Arzt.

Anamnese. Pat. ist seit 5 Jahren krank. Anfangs war er ein Jahr lang fieberisch, was sich nach dem Aufenthalt an der See gab. Dann fühlte er sich 3 Jahre lang wohl, war aber seit Januar 1909 wieder ständig fieberisch, und trotzdem er im Sommer wieder 8 Wochen im Seebade verweilte, setzte das Fieber nur für kurze Zeit aus, und er kam im August mit Fieber nach Hause. Seine Temperatur schwankt gegenwärtig zwischen 37,6 und 38° C. Er nimmt ständig Pyramidon.

Toxische Symptome. Appetit wechselt; manchmal geringe Verstopfung. Er schläft schlecht, besonders nach Mitternacht findet er kaum Schlaf. Am Morgen ist er recht matt, wird bei der Arbeit leicht müde. Er ist etwas erregt. Früher litt er auch an Schwindel.

Status praesens. Der Patient ist mässig entwickelt und schwach genährt, abgemagert, blass. Die rechte supraclaviculare Grube ist eingesunken, über der rechten Spitze und an der rechten Basis relative Dämpfung; über letzterem lautes Athmen, zahlreiche, kleinblasige Rasselgeräusche. In der rechten Spitze rückwärts amphorisches, vorne beinahe bronchiales Athmen, wenige, kleinblasige Rasselgeräusche. In der linken Spitze vorn etwas lautes Athmen. Herztöne rein, Puls schwach, 100 in der Minute. Körpergewicht $60^1/_2$ kg.

Im Sputum per Gesichtsfeld unzählige Bacillen; zahlreiche Eiterzellen.

Verlauf. Dem Collegen aus der Provinz übergab ich eine 30000fach verdünnte JK-Lösung, mit der Anweisung, sich täglich 5 Tropfen in den Unterarm einzureiben und kein Pyramidon mehr zu nehmen. Nach der vierten, täglichen Einreibung stellten sich Unwohlsein und starkes Fieber ein, welche 4 Tage andauerten. Die Temperatur schwankte täglich zwischen 38 und 39,3° C und der Kranke wurde von gänzlicher Appetit- und Schlaflosigkeit geplagt. Ausserdem meldete sich auch locale Reaction in Form von Brustschmerzen und Athembeschwerden. Am sechsten Tage sank die Tem-



peratur auf ein Maximum von 37,6° C, am siebenten auf 37° und von da an wurde das durchschnittliche Maximum von 37° nur ausnahmsweise um 2—3 Zehntel überschritten, trotzdem der Pat. kein Pyramidon mehr nahm. Für das typische Wesen der Fieberreaction zeugte nicht nur die dauerde Besserung der Temperatur, sondern auch der Befund des Sputums; bei der Untersuchung nach 3 Wochen war auffallende Verminderung der Bacillen zu constatiren, u. zw. um durchschnittlich 10 Bacillen per Gesichtsfeld.

Seit dem Verlauf dieser starken Reaction liess ich den Patienten nur jeden zweiten, später nur jeden dritten Tag einreiben, indem ich die Concentration des JK von Zeit zu Zeit allmählich steigerte; im 8. Monat der Behandlung (April 1910) gebraucht er 10000fache Verdünnung und reibt jeden dritten Tag ein. Sehr interessant ist es, dass der Kranke Anfangs October — aus eigenem Antrieb — wieder täglich einzureiben begann, worauf er Fieber bis 39° C bekam, was dann innerhalb von 5 Tagen langsam verschwand.

Im Sputum waren im December nur vereinzelte Bacillen zu finden, im Januar und Februar ist das Sputum vollkommen bacillenfrei. Im März hörte die Expectoration auf, auch Husten tritt nur ganz ausnahmsweise auf.

Die Temperatur blieb im März ständig unter 37° C und erreichte nur zweimal 37°. Der Patient hat seit Beginn der Behandlung 6 kg zugenommen, fühlt sich vollständig wohl, und hat — wie er mir zuletzt mittheilt — seit 1904 keinen Winter so gut verbracht, trotzdem er diesmal sehr viel arbeitete.

Die JK-Behandlung beginnt mit 100 000 fach bis 1 000 000 fach verdünnten Lösungen des Stoffes, mit $^1/_{10}$—$^2/_{10}$ ccm fortschreitend, in Zwischenräumen von 4—6 Tagen, in manchen Fällen kann man auch rascher steigern, bei giftempfindlichen Fällen hat man möglichst vorsichtig vorzugehen, um toxische Reactionen zu vermeiden.

Die leichtesten Fälle und diejenigen im Anfangsstadium abgerechnet, welche schon nach einer Behandlung von mehreren Monaten heilen können, empfiehlt es sich, nach einer Unterbrechung von 2—3 Monaten wieder mit der Behandlung einzusetzen und so lange fortzuführen, bis wir uns von der gänzlichen Heilung überzeugt haben; man kann aber auch mit der Wiederaufnahme der Behandlung so lange warten, bis sich neue Intoxicationssymptome melden.

Die JK-Behandlung geschieht nicht nur durch Injectionen. Wir können auch die Percutanbehandlung in Form von Einreibungen anwenden, welche Behandlungsweise manchmal, besonders bei giftempfindlichen Patienten, sogar noch geeigneter ist.

Ist das JK auch so bedeutend milder in der Wirkung als die Tuberculine, so kann man es doch nur äusserst vorsichtig und streng individualisirend anwenden. Mit den Injectionen wie mit den Einreibungen können wir Fieber steigern oder erzeugen und die toxischen Symptome verstärken. Vom Standpunkt der richtigen Behandlung müssen wir stets mit der Giftempfindlichkeit des Kranken rechnen; als wichtigste Regel kann uns gelten, dass, je ausgesprochener die toxischen Symptome sind und je sicherer wir so auf partielle Immunität und also auf Ueberempfindlichkeit rechnen können, desto geringer die Dosen sein müssen, mit denen wir beginnen, und in desto grösseren Abständen die Injectionen, wie auch die Einreibungen zu erfolgen haben.

Sehr häufig kommt es vor, dass bei einem Kranken, dessen Zustand

sich Anfangs bessert, während der Behandlung die toxischen Symptome wieder auftreten oder die vorhandenen sich steigern. Das macht uns darauf aufmerksam, dass wir bei dem Kranken zu viel JK anwandten, wodurch wir künstlich toxische Symptome hervorriefen. In solchen Fällen verschwinden die künstlich erzeugten oder gesteigerten toxischen Symptome durch Injection oder Einreibung einer minimalen Dosis meist rasch. Nur genaue, ununterbrochene Beobachtung der verschiedenen Intoxicationssymptome, also der empfindlichsten Reaction des Organismus kann als Wegweiser für unsere Behandlung dienen, wobei wir womöglich auch Temperatur- und Pulstabelle ständig beobachten sollen.

Ich habe eine ganze Anzahl von Fällen, in welchen bei Steigerung der JK-Dosen Verschlimmerung des Befindens festzustellen war, was sich in Temperatursteigerung oder im Auftreten von toxischen Symptomen oder auch in beiden äussert; diese Verschlimmerungen verschwanden rasch auf Injection von geringen, manchmal auffallend geringen Dosen, z. B. von einer einmillionfachen Verdünnung des JK. Ich habe Kranke, bei denen ich sogar die schwersten toxischen Symptome mit grösster Leichtigkeit künstlich hervorrufen kann, und diese ebenfalls künstlich, durch Wirkung einer minimalen Dose oder einiger beheben kann. So konnte ich z. B. bei einer Basedow-Kranken künstlich schwerste Dysmenorrhoe, grosse Schläfrigkeit, Kopfschmerzen erzeugen und wieder beheben. Bei manchen Kranken erzeugte und behob ich Stuhlverstopfung, als absichtliches Experiment.

Sehr lehrreich ist folgende einschlägige Krankheitsgeschichte.

Marie M., 19 Jahre alt, hat seit mehreren Jahren Verdauungsstörungen; nach den Mahlzeiten fühlt sie, besonders wenn sie sich niederlegt, Magenblähung und Pulsation, manchmal auch krampfartige Schmerzen. Appetit ist genügend vorhanden. Sie leidet seit 5 Jahren häufig an Verstopfung, wogegen sie verschiedene Abführmittel gebraucht. Zeitweilig hat sie Kopfschmerzen und Schwindel. Sie schläft schwer ein, ist bei Tage schläfrig, abends sehr matt. Erste Menstruation mit 16 Jahren, unregelmässig, wiederholt sich alle 2—3 Wochen, dauert nur 1—2 Tage, mit geringen Blutungen. Im Winter geht es ihr immer besser, im Frühling nimmt sie ab. Sie hustet nicht, hat kein Stechen.

Bei der Patientin gebrauchte ich JK-Injectionen anfangs in millionenfacher, später in 100000facher Verdünnung jeden 4.—5. Tag; der Zustand besserte sich anfangs recht erheblich, die Symptome verschwanden in einem Monat vollkommen, sie nahm in $1^1/_2$ Monaten 2 kg zu. Auf grössere Dosen (10000fache Verdünnung) bekam sie Kopfschmerzen und Schwindel, und als ich die letztere Dosis wiederholte, bekam sie am Tage der Injection einen äusserst heftigen Schwindelanfall, so dass sie 2 Stunden liegen musste. Bald meldeten sich auch Magenschmerzen, die sich auf weitere Injection mit der 10000fachen Verdünnung gewaltig steigerten. Alle diese Symptome verschwanden auf Injection mit einmillionenmal verdünntem JK alsbald, die Pat. fühlte sich wieder vollständig wohl. Nach einem Monat wandte ich wieder die grösseren Dosen an, die oben erwähnten Symptome konnte ich gleicherweise auslösen und ebenfalls durch minimale Dosen sehr schnell beheben.

Nach diesen Voraussetzungen gehe ich auf die Besprechungen der einzelnen Intoxicationssymptome über, bemerkend, dass diese Symptome



in meinem über diese Frage erschienenen Buche[1]) eingehender behandelt sind.

Dass die Phthisiker sehr oft an Kopfschmerzen leiden, ist eine allbekannte Thatsache. Im Allgemeinen schenkt man diesem Umstand sehr wenig Beachtung und man hält ihn für die Folge secundärer Anämie. Meine Beobachtungen lehrten mich aber, dass dieser Kopfschmerz keineswegs die Folge der Gehirnanämie ist, weil er oft auch bei Individuen vorkommt, bei denen von eigentlicher Blutarmuth keine Rede sein kann. Im Allgemeinen zeigt sich der Kopfschmerz, dieses qualvolle Symptom, viel früher als die manifesten Symptome der Tuberculose. Häufiger Kopfschmerz ist, gerade so wie Schwindel, ein sich sehr früh meldendes Zeichen der tuberculösen Intoxication, welches unsere Aufmerksamkeit sehr früh erregen muss. Die Kranken suchen den Arzt direct wegen der peinigenden Kopfschmerzen auf; sie haben Jahre hindurch eine Legion von kopfschmerzstillenden Präparaten verbraucht, bis sie die specifische Therapie heilt. Bei jungen Personen muss man auf dieses Symptom besonders achten und nach anderen Intoxicationserscheinungen forschen, die gewöhnlich den Kopfschmerz begleiten. Es ist selbstverständlich, dass der Kopfschmerz sich selten als vereinzelte Erscheinung meldet. In den meisten Fällen begleiten ihn noch andere Intoxicationsmerkmale. Das gilt in grösserem oder geringerem Maasse auch für die anderen Symptome, die ich später erörtern werde.

Von meinen hierher gehörenden Fällen führe ich folgenden an:

Frau H. S., 35 Jahre alt, leidet seit 6 Jahren an Kopfschmerzen, consultirte wegen ihres Leidens viele Aerzte, gebrauchte die verschiedensten schmerzstillenden Präparate. In der Frühe erwacht sie immer mit Kopfschmerzen; seit einem Jahre hat sie ferner Herzklopfen, schläft unruhig; sie hat guten Appetit. Die Kranke ist kräftig, gut entwickelt und genährt, blass. In der rechten Spitze einiges trockenes Knacken. Puls 88.

Diagnostische Injection mit $^{1}/_{20}$ mg ATO und PTO. Beiderseitig grosse, rothe, schmerzhafte Infiltration. Der Kranken gab ich im Ganzen zwei PV-Injectionen und da ihre Kopfschmerzen ausblieben, kam sie nicht mehr zur Behandlung. Es vergingen seitdem $1^{1}/_{2}$ Jahre. Sie fühlt sich ganz wohl, hat keine Kopfschmerzen.

Was ich von den Kopfschmerzen sagte, gilt mehr oder weniger auch für den Schwindel. Es ist ein häufiges, oft lästiges und hartnäckiges Symptom der tuberculösen Intoxication. Besonders bei jungen Personen ist Schwindel ein tuberculoseverdächtiges Symptom. Der Schwindel kann den Kranken jahrelang plagen und er wird oft für ein Symptom der Anämie oder Neurasthenie gehalten. Manchmal zeigt sich der Schwindel nur von Zeit zu Zeit in schwächeren oder stärkeren Anfällen, welche einen solchen Grad erreichen können, dass der Kranke beinahe fällt. Manchmal meldet er sich tagtäglich, besonders beim Aufstehen und Bücken. Kann sich auch als Begleiterscheinung oder Einleitung der Menstruation äussern und lässt auf specifische Behandlung oft sofort nach, manchmal muss er auch länger bekämpft werden.

1) „A gümökóros intoxicátiók“. Franklin-Társulat. Budapest 1909. — „Les intoxications tuberculeuses“. Paris 1910, Masson et Cie.



J. M., 18jährig, hat seit Jahren Kopfschmerzen, fortwährend Schwindel, Appetit in letzter Zeit schlecht, sie schläft unruhig, eine Zeit lang hatte sie Nachtschweiss; neuerdings plagen sie Magenschmerzen. Erste Menstruation mit 16 Jahren, schmerzlos, normal. Der Vater starb vor 8 Jahren an Schwindsucht.

Die Kranke ist gut entwickelt und genährt, mit besonders gesunder, rosiger Farbe. Ueber der Lunge keine physikalischen Veränderungen. Magengegend auf Druck empfindlich, Druck auf rechte Nierengegend schmerzhaft.

Bei der Kranken ergab $^1/_{10}$ mg ATO starke, rothe, schmerzhafte Schwellung, welche noch nach einer Woche nussgross roth blieb. Nach Injection von $^1/_{10}$ mg PTO geringe, empfindliche Röthe, aus der sich eine weniger als haselnussgrosse Geschwulst bildete.

Bei der Kranken besserten sich nach PV-Injectionen Kopfschmerzen und Schwindel, aber die Kranke blieb nach 5wöchiger erfolgreicher Behandlung fort.

Dieser Fall ist darum interessant, weil die Tuberculose bei einem sonst gut entwickelten, gut genährten, anscheinend gesunden Mädchen, bei dem weder das Aussehen noch der objective Befund auf Tuberculose hingewiesen hatte, constatirt wurde, und bei der das Schwindelgefühl mich aufmerksam machte, dass hier Tuberculose vorhanden sei, was die diagnostische Impfung auch bestätigte. Der Vater des Mädchens starb vor 8 Jahren an Schwindsucht und seit damals ist das Kind — von dem elterlichen Hause weg — in tuberculosefreier Umgebung, und so scheint es wahrscheinlich, dass die Infection vor 8 Jahren erfolgte, ohne sich seitdem so zu entwickeln, dass sie manifeste Symptome verursacht hätte; die Krankheit blieb im Stadium der Intoxication.

Die tuberculösen Intoxicationen werden oft von den verschiedensten Störungen von Schlaf und Traum begleitet. Diese bilden nicht selten die hauptsächliche Beschwerde der Patienten und tragen stark dazu bei, dass man bei solchen Fällen so häufig Nervosität diagnosticirt. Ein sehr häufiges Symptom ist Schlaflosigkeit beziehungsweise Schlechtschlafen, was den Kranken manchmal lange Zeit quält, sich gelegentlich bessert und auch wieder auftritt. In zahlreichen Fällen ist aber gerade grosse Schläfrigkeit vorhanden; der Kranke schläft sehr tief ohne Unterbrechung 10—11 Stunden und ist trotzdem auch bei Tage immer schläfrig, manchmal derart, dass er fast einnickt, sobald er sich zum Ausruhen niedersetzt. Sehr häufig ist auch unruhiger Schlaf, die Kranken wälzen sich viel, träumen alles Mögliche zusammen, meist mit sehr unruhigen, wirren Traumbildern. Selbstverständlich können sich diese Symptome bei Neurasthenikern in gesteigertem Maasse melden, und bei Complicationen von wirklicher Neurasthenie, Hysterie und Neurose mit Tuberculose ist es schwer, vorauszusagen, welche von den beiden Krankheiten ein oder das andere Symptom verursacht.

Ebenso verhält es sich mit der nächsten Symptomgruppe der tuberculösen Intoxication mit den nervösen Erscheinungen, welche gerade sehr gerne mit Hysterie und Neurasthenie verwechselt werden. Oft genug klagt ein Kranker darüber, dass er nervös, erregbar, müde ist, leicht aufbraust und kaum arbeiten kann. Ein sehr häufiges, geradezu charakteristisches Symptom ist Mattigkeit am Morgen. Wie immer auch die Kranken schlafen, erwachen sie manchmal nach tiefem, ja nach be-



sonders tiefem Schlafe ganz zerschlagen und es dauert Stunden, bis sie die nöthige Arbeitsfähigkeit erlangen. Sehr häufig ist rasches Müdewerden, bei geistiger wie bei körperlicher Arbeit. Manche Patienten werden schon durch einen kurzen Spaziergang ganz erschöpft, und das rasche Ermüden steht in keinem Verhältniss zu den Kräften. Auch über starke Verminderung der geistigen Arbeitsfähigkeit beschweren sich viele Kranke. Sie sind gereizt, erschöpft und manchmal ausser Stande, andauernd zu arbeiten. Reizbarkeit, Erregbarkeit ist auch eine häufige Erscheinung. Bei kleinen Kindern äussert sich dies als Trotz „Schlimmsein“.

Die folgende Symptomgruppe wird von den vasomotorischen und Temperaturstörungen gebildet. Hierher rechne ich vor allem das Herzklopfen selbst, welches sehr oft das erste constatirbare Zeichen der tuberculösen Intoxication ist und Jahre lang bestehen kann, bevor ein manifestes Symptom die Infection verräth. Das Herzklopfen tritt oft gleichzeitig mit frequentem Puls auf, doch decken sich die beiden nicht immer, d. h. es kann ständig frequenter Puls vorhanden sein, der ein sehr häufiges Zeichen der Intoxication ist, ohne dass die Betreffenden Herzklopfen fühlen, und umgekehrt wird oft über Herzklopfen geklagt, trotzdem der Puls nicht auffallend rasch ist. Gar keine Seltenheit ist ein toxischer Puls über 120, oft bei sonst gutem Allgemeinbefinden. Als vasomotorische Störungen aufzufassen sind hochgradiges und rasches Schwanken des Pulses, leichtes Erröthen, manchmal auffallende Blässe des Gesichtes, häufiges Frost- oder Wärmegefühl und ständige Kälte der Hände und Füsse; alle diese Symptome sind sehr häufige Begleiterscheinungen der tuberculösen Intoxication. Auch die Labilität der Temperatur ist ein sehr häufiges, übrigens ziemlich bekanntes Symptom der Krankheit.

Grosse Neigung zum Schwitzen ist ebenfalls eine toxische Erscheinung; ein allgemein bekanntes Symptom der Tuberculose ist der Nachtschweiss, der aber oft nur mit dem nächtlichen Sinken des Fiebers zusammenhängt, und daher kein so ausgesprochen toxisches Symptom bildet, wie das unbegründete Schwitzen bei Tage, das manchmal jede auch geringe Bewegung des Patienten begleitet.

In diese Gruppe können wir auch das Nasenbluten rechnen, welches ebenfalls oft ein Intoxicationssymptom der latenten Tuberculose bildet.

Ein häufiges Symptom der Intoxication bilden die Magenstörungen; diese äussern sich vor Allem in verschiedenen Störungen des Appetits. Sehr häufig ist hartnäckige Appetitlosigkeit, manchmal wechselt Appetitlosigkeit mit normalem Appetit ab, ja manchmal fühlt der Patient grossen Hunger, der sich aber beim Essen rasch legt. Zweifelsohne ist diese Appetitlosigkeit, gleich den übrigen Symptomen, meist nur eine Functionsstörung, welche auf specifische Behandlung sofort oder bald verschwindet, um ausgezeichnetem Appetit Platz zu machen. Die manchmal auffallend rasche Gewichtszunahme von specifisch behandelten Patienten ist zum grössten Theil hierauf zurückzuführen, wahrscheinlich beeinflusst aber die Intoxication den Stoffwechsel selbst; ein ausgezeich-



netes Beispiel hierfür ist von meinen Patienten ein Mediciner, der mit seinen als chronische Neurasthenie angesehenen Symptomen in specifische Behandlung kam und in 4 Wochen 10 kg zunahm, trotzdem er — wie er mir ausdrücklich versicherte — nicht mehr ass als früher.

Brechreiz und die verschiedensten Magenschmerzen sind auch häufige Begleiterscheinungen. Ich habe Patienten, welche seit Jahren an Magenschmerzen leiden; diese melden sich vor oder nach den Mahlzeiten, sind manchmal beinahe ständig vorhanden. Es kann zu viel oder zu wenig Magensäure vorhanden sein, was bei solchen Kranken häufig nachzuweisen ist und auch nur ein Resultat der durch Intoxication gestörten Function bildet.

Auf die habituelle Opstipation, als häufiges Symptom der Intoxication, wurde ich erst in neuerer Zeit aufmerksam, seitdem ich mit dem Immunkörper arbeite. Es fiel mir nämlich auf, dass meine tuberculösen Kranken sehr häufig über hartnäckige Stuhlverstopfung klagten, welche dann im Verlaufe der specifischen Behandlung spontan verschwindet. Auf Befragen der in Behandlung stehenden oder wiederholt in Behandlung gewesenen Kranken ergab sich, dass auch diese vor der Behandlung grösstentheils an länger oder kürzer währender Stuhlverstopfung litten, welche während und nach der Behandlung aufhörte und wieder auftrat, wenn die Krankeit recidivirte.

Es ergab sich weiter, dass die Obstipation meistens gleichzeitig mit anderen tuberculösen Intoxicationssymptomen auftrat, oft das erste Symptom bildete und nicht selten schon im Kindesalter begann, auf specifische Behandlung fast ausnahmslos aufhörte und zwar sehr oft auffallend rasch, z. B. auf eine einzige Injection oder auf einige Einreibungen einer JK-Verdünnung.

Die Obstipation, als Functionsstörung, kommt sehr oft vor und besteht trotz aller Behandlung Jahre lang und die verschiedensten Methoden sind kaum oder gar nicht im Stande, ständige Besserung zu erzielen. Oft genug leiden alle Mitglieder einer Familie an Obstipation. Die Lehr- und Handbücher erwähnen meistens, dass die habituelle Obstipation sehr häufig bei Chlorose, Anämie, Neurasthenie, Hysterie und Neurosen vorkommt und wenn die Grundkrankheit heilt, auch die Stuhlverstopfung aufhört.

Die Häufigkeit der functionellen Stuhlverstopfung in den Fällen tuberculöser Intoxication, die überraschend häufige und prompte Heilung dieses Symptoms auf JK-Behandlung, und die häufige Verwechselung der Intoxicationssymptome mit anderen Krankheiten machen es für mich wahrscheinlich, dass die oben erwähnten Fälle der Lehrbücher, welche auf Anämie, Neurasthenie usw. bezogen werden, oft nichts Anderes sind, als occulte Tuberculose.

Es ist sehr natürlich, dass die tuberculöse Intoxication auch zusammen mit wirklicher Hysterie, Neurasthenie oder Anämie vorhanden sein kann, was die richtige Beurtheilung des Krankheitsbildes ziemlich erschwert. In dem Falle eines 37jährigen Mannes, der an chronischer, mit schwerer Neurasthenie complicirter Lungentuberculose litt, verschwand auf JK-Behandlung die Stuhlverstopfung, welche ihn seit Jahren sehr



geplagt hatte. Dagegen blieben sämmtliche neurasthenischen Symptome (Schreibkrampf, Zwangsvorstellungen, Erregung etc.) unverändert bestehen, so dass ich in diesem Falle die Verstopfung nicht als Symptom der Neurasthenie, sondern der vorhandenen Tuberculose anzusehen hatte, und zwar auf Grund des Resultates, das die specifische Behandlung ergab.

Von den Fällen, wo ich Obstipation künstlich hervorrief, weise ich auf einen 12jährigen Knaben hin, der seit einem halben Jahre an Verstopfung litt, gegen die er verschiedene Abführmittel bekam. Neuerdings schläft er unruhig, ist unlustig, leidet zeitweise an Kopfschmerzen. Bei dem schwach entwickelten und mageren Patienten war keine physikalische Abweichung zu constatiren. Auf tägliches Einreiben mit 100000fach verdünntem JK besserte sich der Zustand recht bald, sämmtliche Symptome, darunter auch die Verstopfung, verschwanden nach einigen Wochen vollständig. In einem Monat nahm er $1^1/_2$ kg zu. Ich führte nun die Behandlung alle 3—4 Tage mit Injectionen derselben Verdünnung fort, und als sich der Patient völlig wohl fühlte, ging ich zu Injectionen von grösseren Dosen über; nach Injection der fünften grösseren Dosis meldeten sich bei dem Knaben starke Kopfschmerzen, völlige Appetitlosigkeit, Mattigkeitsgefühl und starke Verstopfung. Auf eine einzige Injection mit einer millionfachen Verdünnung besserte sich der Zustand alsbald; der Patient schlief schon in der folgenden Nacht gut. Am nächsten Tage verschwanden Mattigkeitsgefühl und Verstopfung, und seither verwendete ich wieder nur 100000fache Verdünnungen. Seit Abschluss der Behandlung verging mehr als ein halbes Jahr. Der Knabe ist vollkommen gesund.

In diesem Falle konnte ich also bei einem noch nicht endgültig geheilten Kranken durch eine grössere Dose JK künstlich Verstopfung hervorrufen und durch Binden der Toxine sofort beheben. Bei zahlreichen Kranken zeigt sich die Verstopfung nur als nebensächliches Symptom, was nur durch directes Ausfragen zu ermitteln ist, während es wiederum Fälle giebt, in denen die Verstopfung derartig dominirt, dass die Kranken gerade deshalb den Arzt aufsuchen.

Eine 29jährige Pflegerin im Szegeder Krankenhaus litt seit 20 Jahren an hartnäckiger, hochgradiger Verstopfung, welche sich niemals besserte. Sie hatte nur alle 7—10 Tage Stuhl, wobei sie dann quälende Schmerzen hatte. Seit ihrem 16. Jahre leidet sie an Anämie, wogegen sie Eisen und Arsen nahm; seit dieser Zeit leidet sie auch an unregelmässigen, langdauernden und schmerzlichen Perioden. Husten meldet sich erst seit einigen Jahren, und zwar in sehr geringem Maasse. In ihrer Familie sind viele Schwindsüchtige. In beiden Lungenspitzen sind geringe physikalische Symptome nachweisbar. Cutane diagnostische Impfung (Pirquet-Detre) ergiebt auffallend starke positive Reaction.

Bei dieser Patientin zeigte sich auf Einreibung mit 20000fach verdünntem JK schon nach 3 Tagen eine auffallende Wirkung. Sie hat von nun an jeden zweiten Tag, später jeden Tag regelmässigen Stuhlgang, der Appetit steigert sich ausserordentlich. Nach einigen Monaten wurden die Perioden regelmässig, schmerzlos und dauerten kürzer. Seit Beginn der Behandlung vergingen 10 Monate, Pat. nahm 6 kg zu, Verstopfung kam seitdem nicht mehr vor und sie fühlt sich vollständig wohl. Auch die Perioden wurden regelmässig und schmerzlos. Sie setzte die Einreibungen 8 Monate lang fort.



Die Klärung der Aetiologie der Menstruationsstörungen ist nicht nur deshalb von grosser Bedeutung, weil wir in ihnen ein sehr frühzeitig auftretendes, also diagnostisch besonders wichtiges Symptom der Tuberculose kennen gelernt haben, sondern auch deshalb, weil auf diese Weise eine sehr häufige, quälende und oft allen bisher verwendeten therapeutischen Methoden trotzende Krankheit leicht und dauernd geheilt werden kann.

Die Menstruation beginnt in unserem Klima im 13.—15., oft aber schon im 11.—12. Lebensjahre, und dieser verfrühte, wie auch der verspätete, nach dem 15. Jahre erfolgende Eintritt der Menstruation ist bereits tuberculoseverdächtig. Ich habe zahlreiche Fälle, in welchen Mädchen von 16—20 Jahren im Verlaufe oder nach Beendigung der specifischen Behandlung ihre erste Menstruation bekamen, wie das z. B. der folgende Fall zeigt:

T. E., 20 Jahre alte Taglöhnerin, leidet seit 10 Jahren an Kniegelenkstuberculose. Ueber den Lungen nichts Pathologisches nachzuweisen. Sie hat noch nicht menstruirt. Behandlung mit PV. Nach der Behandlung zweitägige profuse Blutung.

Die Menstruationsstörungen treten gleichzeitig mit anderen tuberculösen Intoxicationssymptomen auf, doch bilden sie nicht selten das allererste derartige Symptom. Die Form der Störungen ist sehr verschieden; oft werden die bisher regelmässigen Menses anteponirend oder treten häufiger auf, z. B. zweimal im Monat, oft wird der Eintritt der Menses um Tage oder Wochen verzögert, die Menses treten auch seltener auf. Die Dauer der Blutung kann kürzer oder länger werden, der Blutverlust auffallend stärker oder geringer.

Ein sehr häufiges Intoxicationssymptom ist Monate, oft Jahre lange Amenorrhoe, welche nach Bindung des Toxins durch die specifische Behandlung geheilt wird.

In einem Falle hörte die Amenorrhoe, welche durch $2\frac{1}{2}$ Jahre dauerte, durch specifische Behandlung auf. Die Frau hat dreimal regelmässig menstruirt, bis durch Unterbrechung der Behandlung und Verschlimmerung der Tuberculose sich wieder Amenorrhoe einstellte, zu welcher Zeit trotz des ernsten Zustandes nach einmonatiger JK-Behandlung wieder eine, wenn auch kürzer dauernde Blutung eintrat.

Unter den Menstruationsstörungen verdienen jedenfalls die schmerzhaften Blutungen, die sog. Dysmenorrhoe, die grösste Aufmerksamkeit; diese werden in den meisten Fällen auch von den verschiedensten Allgemeinsymptomen begleitet. Diese Allgemeinsymptome sind schon an und für sich äusserst charakteristisch für die tuberculösen Intoxicationen, indem sie sozusagen sämmtliche in sich begreifen, welche ich als Charakteristica der Intoxication erkannt habe. So sind beinahe immer mehr oder weniger starke, manchmal äusserst quälende Kopfschmerzen vorhanden, ebenso Appetitlosigkeit, Brechreiz, Erbrechen, Magenschmerzen; auch Schwindel ist sehr häufig. Ferner kommen Schlaflosigkeit oder übergrosse Schläfrigkeit, Erregtheit und Herzklopfen vor.

Unter meinen zahlreichen hierher gehörigen Fällen kamen nur vereinzelt solche Fälle vor, wo die Dysmenorrhoe benannte Symptomen-



gruppe auf specifische Behandlung nicht zeitweise oder dauernd verschwunden wäre. Abgesehen aber von diesen wenigen erfolglosen Fällen gelang es mir bei allen übrigen nach kürzerer oder längerer Behandlung, die Dysmenorrhoe zu heilen, und zwar in der Mehrzahl der Fälle endgültig, so dass sie in den 1—2 Jahren seit der Behandlung überhaupt nicht mehr auftrat.

Es ist sehr natürlich, dass die Menstruationsschmerzen und die anderen Menstruationsstörungen eine gewisse Zeit (5—8 Monate oder mehr) nach der Behandlung recidiviren können, ebenso wie auch die übrigen Intoxicationssymptome, was dann selbstredend so lange eine neuerliche Behandlung nothwendig macht, bis die endgültige Heilung erfolgt.

Ich habe Patientinnen, die wegen ihrer quälenden Menstruationsschmerzen einen Arzt nach dem anderen consultirten, die verschiedensten allgemeinen und localen Behandlungen mitmachten ohne irgend welchen Heilerfolg, bis sie schliesslich durch die Vaccin- oder Immunkörperbehandlung curirt wurden.

Die Dysmenorrhoe, ebenso wie die übrigen Menstruationsstörungen, meldet sich entweder schon von Anfang an, d. h. bei der ersten Menstruation, oder erst später, zugleich mit anderen Intoxicationssymptomen, event. mit manifesten Symptomen. In letzteren Fällen erfolgte die Infection nicht im Kindesalter, sondern erst nach der Pubertät.

Für den wichtigsten Theil meiner Studien halte ich die äusserst überraschenden Ergebnisse, welche zur Entdeckung der tuberculösen Aetiologie der Basedow'schen Krankheit führten. Zwar habe ich bisher nur 5 Basedow'sche Fälle, und diese Zahl genügt vielleicht nicht für die Verallgemeinerung einer Folgerung, aber alle diese Fälle reagirten auf die specifische Behandlung so rasch und gut und die allgemeinen Symptome der Basedow'schen Krankheit passen auch sonst so gut in die Symptomatologie der tuberculösen Intoxicationen, dass ich schon heute die Lehre aufzustellen wage: die Basedow'sche Krankheit ist auf tuberculöse Infection zurückzuführen.

Nach meiner Ansicht ist die Vergrösserung und erhöhte Thätigkeit der Schilddrüse eine von den Folgeerscheinungen der tuberculösen Intoxicationen, was dann durch Hyperthyreoidisation die vorhandenen Symptome steigern, ja auch nach völliger Heilung des tuberculösen Herdes sie aufrecht erhalten kann. Zwischen der einfachen tuberculösen Intoxication und der Basedow'schen Krankheit kann man daher auch nicht immer scharf unterscheiden. Diese Uebergangsformen werden von den sogenannten rudimentären Basedowfällen vertreten, bei welchen von den Cardinalsymptomen der Basedow'schen Krankheit eines oder das andere, ja auch zwei fehlen können, oder nur in Spuren nachzuweisen sind. Die allgemeinen Symptome der Basedow'schen Krankheit, wie Herzklopfen, Mattigkeitsgefühl, Schweisszustände, Abmagern, Appetitstörungen, nervöse Erscheinungen bilden auch ohne Vorhandensein der Basedow'schen Krankheit charakteristische Symptome der tuberculösen Intoxication. Die allgemeine übliche Therapie der Basedow'schen Krankheit und ihre Resultate widersprechen der Richtigkeit meiner An-

schauung nicht, sondern unterstützen sie sogar in vielem; denn die klimatische und hygienisch-diätetische Behandlung, welche sich bei Basedow-scher Krankheit so häufig bewährte, ist eine Heilmethode, welche auch bei Tuberculose oft Erfolg hat. Die Entfernung der Schilddrüse bessert den Zustand durch radicales Beheben der Hyperthyreoidisation, also des schwersten Symptoms, und falls der ursprüngliche Herd schon gänzlich geheilt ist, so ergänzt und vervollkommnet die Operation diese Heilung.

Während ich auf klinisch-experimentellem Wege den tuberculösen Ursprung der Basedow'schen Krankheit erkannte, hat gleichzeitig Poncet unabhängig von mir auf pathologischem Wege ebenfalls den engen Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten entdeckt.

Unter 5 Fällen hatte ich bei 4 Kranken Gelegenheit, sie längere Zeit zu behandeln und unter ständiger Beobachtung zu halten. Unter diesen sind 2 Schwestern (16 und 20 jährig), bei beiden waren ausgesprochene Struma, Tachycardie und mässiger Exophthalmus vorhanden, bei einer geringe, bei der andern grosse allgemeine Erscheinungen. Bei beiden sind sowohl die localen, als die allgemeinen Erscheinungen nach systematischen Einreibungen von JK vollständig verschwunden, die eine nahm 5 kg, die andere 8 kg zu. Ein folgender Fall ist ein 32 jähriger Mann, welcher seit 3 Jahren an einer schweren Basedow'schen Krankheit litt, weswegen er jedes Jahr gezwungen war, einen klimatischen Curort aufzusuchen. Nach JK-Einreibungen hörte die seit Jahren quälende Schlaflosigkeit und Stuhlverstopfung in Kürze auf, und schnell nahm er $3^1/_2$ kg zu. Seine Struma und Tachycardie sind vollständig verschwunden und von dem stark ausgesprochenen Exophthalmus sind nur wenige Spuren zurückgeblieben. In diesem Jahre war er nicht gezwungen einen klimatischen Curort aufzusuchen. Indessen kehren seine neurasthenischen Störungen von Zeit zu Zeit wieder.

In allen diesen Fällen stammten meine Kranken aus tuberculösen Familien, das eine oder andere Familienmitglied ist an Schwindsucht gestorben.

Bei folgender Kranken war das zwar nicht der Fall, aber der Mann der Patientin litt an Schwindsucht, und so konnte wohl die Infection von dieser Seite geschehen.

Dieser Fall bezieht sich auf eine 38 jährige, bis dahin gesunde Frau, die indessen schon seit längerer Zeit an starkem Herzklopfen litt. Seit 3—4 Monaten nahm sie zusehends ab, ca. 15 kg. Seitdem schläft sie sehr schlecht, ist sehr nervös und hat keinen Appetit; sie ist beständig ausserordentlich erschöpft.

Bei der gut entwickelten, aber abgemagerten Patientin bestanden mässiger Exophthalmus mit Stellwag-Symptom, Struma, starke Tachycardie (140 Pulsschläge). Die Hände zitterten. An der Lunge waren keine Abweichungen zu bemerken.

Nach täglichen Einreibungen von einer 30000fach verdünnten JK-Lösung fühlte sich die Pat. schon nach 4 Tagen ausgesprochen besser, sie schläft schon gut, der Appetit beginnt zurückzukehren. Schon nach einem Monat verschwand spurlos Exophthalmus und Struma. Pulsschlag 110. Nach einem weiteren Monat erfreute sich die Patientin schon eines guten Allgemeinbefindens, unternimmt grosse Spaziergänge ohne jede Ermüdung. Die Behandlung, immer mit concentrirter Lösung



(zuletzt mit 5000 facher Verdünnung 3 mal täglich) eingerieben, wurde ein halbes Jahr fortgesetzt, und während dieser Zeit gewann sie ihren Gewichtsverlust von 15 kg vollständig wieder zurück; der Puls ist zwischen 80—90; nach eigener Behauptung hat sich die Pat. niemals so gesund und kräftig gefühlt.

Für ein weiteres, sehr wichtiges Resultat meiner Untersuchungen halte ich, dass es mir gelang, für Prognose und Individualisirung der specifischen Behandlung ein Gesetz zu finden, welches sich leicht in die allgemeine ärztliche Praxis einfügen lässt. Schon am Anfang erwähnte ich, dass zwischen Immunität und Intoxication ein enger Zusammenhang besteht, d. h. je stärker sich die Autoimmunität des Organismus entwickelt, desto eher entstehen auf Grund der erfolgten Giftempfindlichkeit toxische Symptome, während das Auftreten von manifesten Symptomen ohne ausgesprochen toxische Symptome mangelhafte Autoimmunität des Körpers beweist. So bilden also die Intoxicationssymptome auch einen Gradmesser für die Immunität, folglich die Heilbarkeit des Organismus. Sie sind daher auch für die Prognose von ausschlaggebender Bedeutung.

Falls die Lungentuberculose gleich mit manifesten Symptomen, mit Husten, Fieber, physikalischer Nachweisbarkeit etc. einsetzt, und diesen die charakteristischen Erscheinungen der Intoxication nicht vorangehen, ja sie nicht einmal begleiten, so können wir in solchen Fällen Fehlen der Immunität annehmen, und gerade diese Fälle trotzen einer klimatischen, sanatorischen Behandlung ebenso, wie der specifischen, und sind meist nicht zu retten. Bei den meisten dieser Fälle war trotz umsichtigster, specifischer Behandlung das Fortschreiten des Processes nicht aufzuhalten. Und da eben solche Kranke sich am meisten in specifische Behandlung begeben, so eignen sie sich besonders dazu, die Behandlung zu discreditiren.

In diesem Umstande sehe ich die Erklärung der auffallenden Thatsache, dass ich bei Tuberculin- und JK-Behandlung ständig bessere Resultate erziele, als Andere. Am aussichtsreichsten für die Heilung sind nämlich diejenigen toxischen Fälle, deren grösster Theil man garnicht specifisch zu behandeln pflegt, weil man nicht einmal an das Vorhandensein von Tuberculose denkt. Auch während der Behandlung richte ich mich nach den toxischen Symptomen, die meines Erachtens ja die empfindlichste, vertrauenswürdigste und am genauesten zu beobachtende Reaction des Organismus bilden. So kann ich in der Behandlung die vollkommenste Individualisation anwenden. Wer nach der Schablone vorgeht, kann seinen Kranken mehr schaden als nützen.

Kurz will ich noch die Frage streifen, warum bei einem Menschen Immunität auftritt und beim andern nicht. Den Grund fand ich im Organismus. Immunität mangelt oder ist gering bei Kranken, die von tuberculosefreien Generationen kommen. Sie mangelt bei Nachkommen von Alkoholikern, bei chronischen Alkoholisten, sehr oft während der Schwangerschaft, und endlich bei manchen chronischen Leiden, besonders bei vernachlässigter Syphilis und Diabetes.

Wir können aber nur in ganz frischen Fällen mit einer gewissen Sicherheit darauf rechnen, dass wir mit einer einzigen Behandlung Heilung erzielen können. Das tuberculöse Gewebe besteht anfangs aus frisch gebildetem Granulationsgewebe, aus theils selbständigen, theils zusammenfliessenden Tuberkeln, in deren Mittelpunkt kleinere oder grössere Nekrotisirungen zu finden sind. Die durch die specifische Behandlung entwickelten oder eingeführten Immunsubstanzen können die in den Tuberkeln enthaltenen Bacillen unmittelbar treffen und in kürzerer oder längerer Zeit deren Zerstörung bewirken. In den vorgeschrittenen Fällen aber, wo toxische oder gar manifeste Symptome schon seit Jahren bestehen, dort haben sich im tuberculösen Gewebe solche Veränderungen entwickelt, dass die Bacillen von den Säften, also auch von den Immunkörpern, indurativ abgeschlossen sind. Hier können ohne Etappenbehandlung Recidive verursacht werden. Die specifische Behandlung der Tuberculose müssen wir so auffassen, wie die der Syphilis; von einer einmaligen Behandlung dürfen wir in den meisten Fällen noch keine endgültige Heilung erwarten, sondern wir müssen die Behandlung nach 3—4 Monaten wiederholen, selbst wenn keine neuen Intoxications- oder andere Symptome die Erneuerung der Behandlung erfordern.

Anhang.

Mein Buch über die tuberculösen Intoxicationen ist im Ungarischen eben erschienen, als in der No. 42, 1909 der Deutschen med. Wochenschrift zwei Artikel über das JK von Roepke und von Weicker und Bandelier erschienen sind. Diese Autoren verneinen alle specifischen Eigenschaften des JK. Es ist sogar nach Roepke „so indifferent, dass es mit physiologischer Kochsalzlösung auf gleiche Stufe gestellt werden könnte“. Ferner wird von Roepke die folgende Bemerkung gemacht: „Was von der JK-Injection gilt, gilt erst recht von der perkutanen JK-Einreibung. Theoretisch bleibt es jedenfalls unerklärlich, wie Frictionen kleiner Flüssigkeitsquantitäten von mehrfach verdünntem JK sehr bemerkenswerthe und unter Umständen bessere Wirkungen haben sollen, als die JK-Injectionen. Und practisch beweist die von Hollós betonte Beseitigung neurasthenischer, hysterischer, anämischer und Basedow'scher Erscheinungen durch systematische Einreibungen mit JK absolut nichts für ihre Heilwirkung auf Tuberculose. Denn mit der Auffassung, jene Symptomencomplexe auf Frühstadien der Tuberculose zurückzuführen und als tuberculöse Intoxicationen zu bewerthen, dürfte Hollós kaum Schule machen.“

Auf diese Bemerkungen erwidere ich Folgendes:

Ob die in meinem Buche beschriebenen klinischen Erscheinungen wirkliche Erscheinungen der tuberculösen Intoxication sind oder nicht und so das allererste Stadium der Tuberculose bilden, das wird sich schnell entscheiden, denn mein Buch ist ja für die practischen Aerzte geschrieben, welche sehr oft Gelegenheit finden werden, sich von der Richtigkeit meiner Behauptung zu überzeugen u. zw. gerade mit Hilfe des von Herrn Roepke so geringgeschätzten JK. Und wenn die practischen Aerzte ihre Kranken zum grössten Theil mit Injectionen oder Einreibungen von JK heilen werden, die bis jetzt als anämische, neurasthenische etc. auf verschiedene Art erfolglos behandelt wurden, so werden dadurch auf einmal zwei Thatsachen bestätigt werden, und zwar:



1. dass die von mir beschriebenen klinischen Erscheinungen wirklich tuberculöse Intoxicationssymptome sind und

2. dass das JK wirklich ein Specificum gegen Tuberculose ist.

Nichts leichter, als bei Anwendung eines Specificums das gewonnene günstige Resultat einfach der sanatorischen und klimatischen Behandlung zuzuschreiben, das ungünstige aber dem Specificum zur Last zu legen. Zum Glück haben bei meinen Fällen weder sanatorische, noch klimatische Behandlung störend eingegriffen, es gehörte sogar der grösste Theil meiner Patienten der ärmsten Volksklasse an. Ich schreibe die ungünstigen Resultate eher der schablonenhaften, nicht individualisirenden Behandlung zu. Und wenn Jemand, wie Roepke, einfach JK als Kochsalzlösung betrachtet und auch so damit umgeht, so wird eine solche Behandlung dem Kranken eher schädlich als nützlich sein.

XLVIII.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie zu Lemberg.

Kochsalz und Kaliumsalz.

Von

Prof. Dr. **E. Biernacki.**

Gemäss der bekannten Lehre von Bunge wird die physiologisch-diätetische Bedeutung des Kochsalzes, dieses volksthümlichsten „Genussmittels", grundsätzlich durch dessen Beziehungen zu Kalisalzen der Nahrung bestimmt. Nach Einnahme einer grösseren Kaliumgabe (18 g K_2O in Form phosphor- und citronensauren Kalis) beobachtete Bunge bei sich selbst Mehrausscheidung von 6 g Natriumchlorid, d. h. einen Verlust an Kochsalz: das reichliche Kochsalzconsum, welches bei kalireicher vegetabilischer Nahrung, bezw. bei meistens vegetabilische Kost geniessenden Bevölkerungsschichten (Landbevölkerung) im Gegensatz zu der animalischen Nahrung der Stadtbevölkerung stattfindet, ja auch der Trieb nach Kochsalzgenuss bei vielen Pflanzenfressern müssen als teleologische Erscheinungen aufgefasst werden. Sie müssen da sein, sonst würde der Organismus an Chlornatrium, dem unentbehrlichen Bestandtheil der thierischen Flüssigkeiten verarmen. Die Fleischnahrung ist 3—4 mal kaliärmer als die Pflanzennahrung, und enthält ausserdem (übrigens ebenso wie die Vegetabilien) ganz beträchtliche Mengen von Chlornatrium: unter solchen Verhältnissen droht die Verarmung an NaCl bei animalischer Kost nicht und erweist sich somit der Zusatz von Kochsalz zu einer solchen Nahrung als überflüssig. In der That zeigen reine Fleischfresser kein Verlangen nach Kochsalz. Ist andererseits ein vegetabilisches Nahrungsmittel an Kali arm, wie es z. B. mit dem Reis im Gegensatz zu den Leguminosen und besonders den Kartoffeln der Fall ist, so wird man auch keinen Kochsalzzusatz zu der Kost brauchen; in der That geniessen diejenigen Völker, die sich mit Fleisch und Reis ernähren, nur recht wenig Kochsalz.



Gegen die Bunge'sche Theorie sind manche empirischen und experimentellen Beobachtungen ins Feld geführt worden: nicht immer z. B. enthalten die aus der Pflanzenasche hergestellten Salzgemische, deren sich manche vegetarianischen Volksstämme aus Mangel an Kochsalz bedienen, einen Ueberschuss an Chlornatrium gegen die Kalisalze — auch zeigen so rein herbivore Thiere wie Kaninchen und Hasen kein Verlangen nach Kochsalz u. dergl.[1]).

Ganz anders denn im Sinne moderner chemischer Theorie fasst die Rolle des Kochsalzes Köppe[2]) auf: durch Zusatz von Kochsalz zu Vegetabilien, die viel Aschen, aber nur wenig freie Salze enthalten, können erst Ionen geschaffen werden. Die animalische Nahrung ist dagegen an ungebundenen Salzen und zugleich auch an freien Ionen nicht arm.

Die Acten über die physiologisch-diätetische Bedeutung des Kochsalzes sind somit garnicht geschlossen. Nicht ohne Interesse dürften also einige meiner Befunde sein, die ich in Experimenten an Hunden unter speciellen, eigentlich bis jetzt noch nicht angewendeten Versuchsbedingungen und namentlich bei einer kaliarmen Nahrung neuerdings gewonnen habe. In meinen Stoffwechselversuchen verwende ich gewöhnlich Reis mit Pferdefleisch, ein Futter, welches in vielen Hundezuchtanstalten gebraucht und welches von Hunden ungemein gern genossen wird. Trotzdem nach Bunge solche Nahrung eigentlich keinen Kochsalzzusatz brauchte — sie enthielt in meinen Versuchen bei dem Calorienwerthe von 600—800 Cal. nicht über 0,4—0,6 g K_2O — wurde sie in der Regel noch mit Kochsalz in Gaben von etwa 1 g pro Kilo Körpergewicht versetzt: der NaCl-Gehalt machte dann in der Nahrung bei 600—700 g Wassereinfuhr (pro die) 0,9—1 pCt. aus.

Unter solchen Verhältnissen fielen nun durchweg negative Kaliumbilanzen auf, trotzdem gleichzeitig, je nach den Versuchsbedingungen (Zusatz von Fett, Zucker zu der Nahrung), Retentionen von Chlor, Natrium, Kalk, Phosphor nachweisbar waren[3]). Die Verluste an Kali waren so gross, dass man unwillkürlich, besonders angesichts gleichzeitiger Natriumretentionen eine Substitution des Kaliums durch das Natrium vermuthen musste, in analoger Weise, wie das Chlor durch Brom verdrängt werden kann. Es sei gelegentlich erwähnt, dass derartige Substitutionen des Kaliums durch das Natrium manchmal schon früher zur Rede kamen, doch aus verständlichen Gründen wenig plausibel erschienen[4]).

Indem nach Zufuhr von Natriumsalzen (Natriumcitrat, Natrium-

---

1) Näheres siehe bei E. Abderhalden, Lehrbuch der physiol. Chemie. 1909. S. 472 u. ff.

2) Cit. nach Albu und Neuberg, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. 1906. S. 165.

3) Ueberernährung und Mineralstoffwechsel. Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels. 1909. No. 12 u. 13.

4) Vergl. A. Magnus-Levy in C. v. Noorden's Handbuch des Stoffwechsels. 1907. Bd. I. S. 465.

phosphat) nicht nur eine Mehrausscheidung von Natron über die zugeführte Natriumdose, sondern auch eine Mehrausfuhr von Kalium constatirt werden konnte, sprach ich die Vermuthung aus, dass die reichliche Kaliumausscheidung in meinen Versuchen durch die grossen Dosen von zugesetztem Kochsalz herbeigeführt wurde. Behufs Nachprüfung dieser Vermuthung stellte ich nach üblichem Verfahren einen länger dauernden Stoffwechselversuch am Hunde an, wobei alle vier Tage der Kochsalzzusatz zu der Nahrung quantitativ gewechselt wurde (1—8 g NaCl täglich). Bei ununterbrochener Versuchsleitung genoss der Hund 20 Tage lang eine fleischärmere (100 g Pferdefleisch und 180 g Reis) und 20 Tage eine fleischreichere (250 g Fleisch und 125 g Reis) Kost: gleich darauf wurde zum Schluss die erstere Diät auf vier Tage wieder aufgenommen.

Nähere Methodik siehe in meinen früheren Arbeiten. Berechnung der Nahrungszusammensetzung und der Bilanzen nach eigenen Nahrungsanalysen. Kothabgrenzung im Beginn jeder viertägigen Periode mit 4 g Holzkohle (bei Mineralbilanzen unberücksichtigt).

Hund vom Anfangsgewicht 8450 g. Die erste Kothabgrenzung und Verwenden des Harns zu Analysen nach 4 Tagen des Aufenthalts des Hundes im Käfig. Gewicht 8750 g. Kostzusammensetzung vom 3. XI. bis 22. XI. und vom 13. XII. bis 16. XII.: 100 g Pferdefleisch und 180 g Reis in 800 ccm Wasser mit: im Durchschnitt 5 g (= 4,904 g wasserfreies NaCl) Kochsalz. Stickstoff = 5,5956 g (Eiweiss = 32,6 g); Fett = 5,8 g; Kohlenhydrate = 145,8 g. Calorien = 785. Eiweisscalorien = 17,02 pCt., Fettcalorien = 6,8 pCt., Kohlenhydratcalorien = 76,1 pCt.

Cl (als NaCl berechnet) bei 8 g NaCl-Zusatz = 7,967 g; bei 6 g = 6,006 g; bei 2 g = 2,083 g; bei 1 g = 1,102 g.

KCl + NaCl bei 8 g NaCl-Zusatz = 8,4616 g; bei 6 g = 6,5006 g; bei 2 g = 2,5776 g; bei 1 g = 1,5966 g.

K_2O = 0,3465.

Na_2O bei 8 g NaCl-Zusatz = 4,1935 g; bei 6 g = 3,1543 g; bei 2 g = 1,0751 g; bei 1 g = 0,5551 g.

CaO = 0,0936 g.

Kostzusammensetzung vom 23. XI. bis 12. XII: 250 g Pferdefleisch + 125 g Reis in 800 ccm Wasser mit (im Durchschnitt) 5 g NaCl (= 4,904 g wasserfreies NaCl).

N = 10,2183 g (Eiweiss = 58,7 g); Fett = 11,25 g; Kohlenhydrate = 101,2 g. Calorien = 760. Eiweisscalorien = 31,6 pCt.; Fettcalorien = 13,7 pCt.; Kohlenhydratcalorien = 54,6 pCt.

Cl (als NaCl berechnet) bei 8 g NaCl-Zusatz = 8,052 g; bei 6 g = 6,091 g; bei 2 g = 2,168 g; bei 1 g = 1,187 g.

KCl + NaCl bei 8 g NaCl-Zusatz = 8,9377 g; bei 6 g = 6,9767 g; bei 2 g = 3,0537 g; bei 1 g = 2,0727 g.

K_2O = 0,6216 g.

Na_2O bei 8 g NaCl-Zusatz = 4,2149 g; bei 6 g = 3,1757 g; bei 2 g = 1,0965 g; bei 1 g = 0,5765 g.

CaO = 0,0948 g.

Ausgeschieden im Durchschnitt täglich:

Datum	I 3. 11. bis 6. 11.	II 7. 11. bis 10. 11.	III 11. 11. bis 14. 11.	IV 15. 11. bis 18. 11.	V 19. 11. bis 22. 11.
Gewicht	8750 — 8700	— 8750	— 8850	— 8990	— 9200
NaCl-Zusatz	8 g	2 g	6 g	1 g	8 g
Harn in ccm .	495 (19)	500 (10)	472,5 (17)	512,5 (8)	505 (20)
Gesammt-N . .	2,7959	2,8672	2,7095	2,9095	2,6931
KCl + NaCl . .	5,8252	2,0560	3,8216	1,0455	6,9912
K_2O	0,3435	0,2943	0,7059	0,3295	1,4305
Na_2O	2,799	0,8427	1,4330	0,2775	2,5048
CaO	0,0529	0,0345	0,0316	0,0184	0,0166
Cl (als NaCl) .	7,524	2,1	5,386	0,9225	7,373
P_2O_5	0,4464	0,4509	0,4169	0,5527	0,4753
Koth in g . .	59,25	80	56,25	58	51,75
Trockensubstanz	14,52	14,79	14,29	14,83	14,42
Procent Trockensubstanz . .	24,51	18,49	25,4	25,57	27,87
N im Koth . .	0,7020	1,0966	1,0059	1,1655	1,2015
KCl + NaCl . .	0,1047	0,2049	0,1914	0,1215	0,1264
K_2O	0,025	0,0557	0,0461	0,0328	0,0282
Na_2O	0,0345	0,0518	0,0627	0,0368	0,0433
CaO	0,1185	0,0510	0,1032	0,0894	0,1009
Bilanzen:					
Wassereinfuhr .	2627 : 4	2533 : 4	2442 : 4	2537 : 4	2527 : 4
Wasserverhalten	+ 553 : 4	+ 317 : 4	+ 456 : 4	+ 351 : 4	+ 448 : 4
Gesammt-N . .	+ 2,0977	+ 1,6318	+ 1,8802	+ 1,5206	+ 1,701
KCl + NaCl . .	+ 2,5317	+ 0,3167	+ 2,4876	+ 0,4296	+ 1,3440
K_2O	— 0,022	— 0,0035	— 0,4055	— 0,0158	— 1,1122
Na_2O	+ 1,36	+ 0,1706	+ 1,6586	+ 0,2408	+ 1,6454
CaO	— 0,0778	+ 0,0081	— 0,0412	— 0,0142	— 0,0239
Cl (als NaCl) .	+ 0,0443	— 0,017	+ 0,62	+ 0,1795	+ 0,594

Durchschnittswerthe für die Kost:

	Fleischarme (3. XI. bis 22. XI.)	Fleischreiche (23. XI. bis 12. XII.)
Wassereinfuhr . .	633,3 g	654,1 g
Wasserbilanzen[1]) .	+ 106,3 g (16,8 pCt.)	+ 144,5 g (22,1 pCt.)
Ges. N-Bilanz . .	+ 1,7662 g (31,5 pCt.)	+ 3,1699 g (31 pCt.)
KCl + NaCl-Bilanz	+ 1,4219 g (25,7 pCt.)	+ 0,8962 g (14,9 pCt.)
K_2O-Bilanz . . .	— 0,3118 g	— 0,6864 g
Na_2O-Bilanz . . .	+ 1,0151 g (38,5 pCt.)	+ 1,0515 g (39,5 pCt.)
CaO-Bilanz . . .	— 0,0298 g	+ 0,0074 g
Cl- (als NaCl) Bilanz	+ 0,365 g (7,2 pCt.)	+ 0,221 g (4,3 pCt.)

Fleischarme Kost:

K_2O : Na_2O (Einfuhr) = 0,3465 : 2,6343 = 1 : 7,6
do. (Ausfuhr) = 0,6583 : 1,6192 = 1 : 2,5.

Fleischreiche Kost:

K_2O : Na_2O (Einfuhr) = 0,6216 : 2,6557 = 1 : 4,2
do. (Ausfuhr) = 1,308 : 1,6041 = 1 : 1,2.

1) D. h. nicht ausgeschieden durch Harn und Koth.

VI	VII	VIII	IX	X	XI
23.11. bis 26.11.	27.11. bis 30.11.	1. 12. bis 4. 12.	5. 12. bis 8. 12.	9. 12. bis 12. 12.	13. 12. bis 16. 12.
— 9500	— 9550	— 9790	— 9850	— 10 100	— 10 050
8 g	1 g	6 g	2 g	8 g	8 g
505 (24)	532,5 (17)	510 (23)	502,5 (19)	505 (27)	540 (19)
4,1048	6,7636	5,4688	7,2902	7,3772	4,2113
7,4376	1,9085	4,8185	3,2079	7,6033	5,8622
1,6501	0,7567	1,1421	1,0067	1,8699	1,0324
2,5570	0,3765	1,5952	0,8552	2,4603	2,2405
0,0191	0,0181	0,0255	0,0155	0,0232	0,0097
7,575	1,278	5,712	2,3113	7,575	7,568
0,7724	0,9292	0,94	1,0050	0,9803	0,7941
40,75	63,25	21,25	25,25	24,5	51,75
11,86	17,42	8,34	11,09	9,34	18,14
29,16	27,54	39,24	43,94	38,12	35,02
0,9049	1,4301	0,5459	0,7548	0,6019	1,1878
0,1406	0,1793	0,0680	0,081	0,0467	0,1004
0,0332	0,0464	0,0097	0,0137	0,0114	0,0221
0,0461	0,0561	0,0278	0,0314	0,0152	0,0346
0,0552	0,1118	0,0574	0,0711	0,0399	0,1628
2726 : 4	2552 : 4	2708 : 4	2551 : 4	2545 : 4	2568 : 4
+ 696 : 4	+ 319 : 4	+ 721 : 4	+ 569 : 4	+ 584 : 4	+ 368 : 4
+ 5,2086	+ 2,0246	+ 4,2036	+ 2,1733	+ 2,2392	+ 0,1965
+ 1,3595	— 0,0151	+ 2,0902	— 0,2352	+ 1,2817	+ 2,499
— 1,0617	— 0,1818	— 0,5302	— 0,3988	— 1,2597	— 0,708
+ 1,6118	+ 0,1439	+ 1,5526	+ 0,2099	+ 1,7894	+ 1,9184
+ 0,0205	— 0,0351	+ 0,0119	+ 0,0082	+ 0,0377	— 0,0789
+ 0,447	— 0,091	+ 0,379	— 0,1483	+ 0,447	+ 0,299

Der Hund, der in den ersten acht Tagen der fleischarmen Periode keine Gewichtsänderung zeigte, begann dann, und besonders bei fleischreicher Kost stark an Gewicht zuzunehmen (8850—10100 g): dabei, doch schon von Anfang an, fand eine bedeutende N-Retention statt: im Durchschnitt 81,5 pCt. bei der fleischarmen und 81 pCt. des eingeführten N bei der fleischreichen Kost. Mit der N-Retention ging eine bedeutende KCl + NaCl-, auch Cl-Retention (diese geringeren Grades) einher; in Uebereinstimmung mit dem, was ich schon früher festgestellt und hervorgehoben habe[1]), war aber die Alkalien- und Chlorretention bei der eiweissreicheren Kost geringer (+ 0,8962 g KCl + NaCl pro die = 14,9 pCt. der eingeführten Menge) als bei der eiweissärmeren (+ 1,4219 g = 25,7 pCt.), trotzdem im ersten Falle absolut weit mehr N als im letzten retinirt wurde, und ausserdem im ersten Falle die Zufuhr von KCl + NaCl etwa um 0,3 g pro die grösser war als im letzten. Ja, wir sehen bei kleineren NaCl-Zusätzen (1 und 2 g) bei der fleischreichen Kost sogar negative Alkalibilanzen, was bei der fleischarmen Nahrung nicht einmal stattgefunden hat. Sobald man am 13. XII. bis 16. XII. zur fleischarmen Nahrung zurückkehrte, stieg die KCl + NaCl-Retention

1) Ueberernährung und Mineralstoffwechsel, l. c.



sofort an, trotzdem die N-Retention auf 3,5 pCt. herabfiel (vergl. die Perioden X und XI).

Gegen dieses Verhalten von Chlor und Alkalien und gegen meine früheren Erfahrungen war im vorliegenden Falle die Kalkausfuhr bei eiweissreicher Nahrung nicht grösser, sondern geringer (+ 0,0074 CaO pro die) als bei der eiweissarmen (— 0,0298 g). Gemäss einigen Beobachtungen, die ich l. c. (Mineralstoffwechsel und Ueberernährung) schon besprochen habe, trug daran das steigende (eben, wie erwähnt, besonders bei der fleischreichen Kost) Gewicht des Hundes am wahrscheinlichsten Schuld.

Was nun die Wirkung der schwankenden Kochsalzdosen betrifft, so ergiebt unser Versuch in Bezug auf die Nahrungsassimilation im Darmcanal und den N-Umsatz eine Reihe von Thatsachen, die in zahlreichen früheren Untersuchungen über das Kochsalz zum Theil schon gesehen wurden. Die tägliche Kothmenge, der N-Gehalt und besonders der tägliche Trockenrückstand im Koth waren also bei grösseren NaCl-Mengen immer geringer (d. h. die Nahrungsassimilation im Darmcanal besser) als bei kleineren. Besonders machte dies sich bei der fleischreichen Nahrung geltend, die an sich, wie übrigens zu erwarten war, mit einer besseren Nahrungsausnutzung[1]) als die fleischarme Kost einherging.

Es war zugleich die Stickstoffausfuhr bei grösseren NaCl-Gaben geringer (d. h. die N-Retention grösser) als bei kleineren: die Erscheinung war wieder bei fleischreicher Kost deutlicher ausgesprochen, als bei der fleischarmen. Mit dem N-Umsatzverhalten gingen die Wasserbilanzen parallel: eine höhere Wasserretention (genauer gesagt eine kleinere Ausscheidung von Wasser durch Harn und Koth) bei grösserem als bei kleinerem NaCl-Zusatz. Durch letzteres wird dasselbe wiedergefunden, was W. Freund[2]), dann L. Meyer und S. Cohn[3]) an Kindern beobachtet haben.

Der Gehalt an KCl + NaCl, bzw. Na_2O im Koth war bei kleineren NaCl-Dosen durchaus nicht immer geringer als bei den grösseren: scheinbar war hierbei der Wassergehalt des Kothes am meisten maassgebend. Dass bei grösserem NaCl-Gehalt in der Nahrung absolut und relativ mehr Chlor und Natrium zurückgehalten werden konnte, erscheint einigermaassen selbstverständlich. In der fleischreichen Periode war der Kalkgehalt des Kothes und zugleich die Kalkausfuhr bei grösseren NaCl-Gaben geringer als bei den kleineren. Das stimmt mit denjenigen Angaben aus der Literatur überein, welche eine

---

1) In Uebereinstimmung mit dem, was ich schon einmal beobachtet habe (siehe meine Arbeit: Klinisches und Experimentelles zur Lehre von der chronischen habituellen Obstipation. Wiener klin. Wochenschr. 1909. No. 21) litt zugleich der Hund bei fleischreicher Kost an starker Stuhlverstopfung. Die Verhältnisse besserten sich in dieser Beziehung sofort, nachdem man zur fleischärmeren und weniger gut ausnutzbaren Nahrung zurückkehrte.

2) W. Freund, cit. nach Czerny im v. Noorden'schen Handbuch. Bd. II. S. 430.

3) L. Meyer u. S. Cohn, s. Münch. med. Wochenschr. 1909. No. 41. Sitzungsberichte der 81. Versammlung deutscher Naturforscher u. Aerzte.



bessere Assimilation des Kalkes unter dem Einfluss des Kochsalzes melden. Bei fleischarmer Kost beobachteten wir aber diese Thatsache constant nicht. Es liess sich weiter kein Zusammenhang zwischen den wechselnden NaCl-Mengen und der P_2O_5-Ausscheidung im Harn wahrnehmen: letztere Werthe gingen im Grossen und Ganzen mit dem Harnstickstoff parallel.

Am grellsten traten aber die Beziehungen zwischen dem Kochsalz und dem Kaliumsatz hervor. Mit jeder Steigerung des Kochsalzgehaltes in der Nahrung stieg die Kaliumausfuhr und umgekehrt. So in der fleischarmen Periode bei 8 g NaCl-Zusatz Kalibilanz: — 0,0122 g, bei 2 g: — 0,0035, dann fortlaufend bei 6 g: — 0,4055 g, bei 1 g: — 0,0158 g, bei 8 g: — 1,1122 g. Noch schärfer sind die Ausschläge in der fleischreichen Periode: bei 8 g: — 1,0617 g, bei 1 g: — 0,1818 g, bei 6 g: — 0,5302 g, bei 2 g: — 0,3988 g, bei 8 g: — 1,2597 g. Am ursächlichen Zusammenhang beider Erscheinungen ist also kein Zweifel zu hegen.

Im Durchschnitt betrug das Kalideficit in der fleischreichen Periode — 0,6864 g K_2O pro die (Einfuhr 0,6216 g) und in der fleischarmen — 0,3118 g (Einfuhr 0,3465 g), d. h. um 0,3746 g weniger. Man könnte daraus schliessen, dass, je eiweissreicher die Nahrung, desto leichter das Kali durch das Kochsalz dem Organismus entzogen wird. Es fällt also auf der Tabelle eine Thatsache auf, angesichts deren dieser anscheinend ganz sichere Schluss nicht so ohne Weiteres zulässig erscheint. Die Thatsache ist an sich sehr interessant, indem sie auf bisher unbekannte und noch zu erforschende Seiten des Kaliumsatzes hinweist.

Sehr interessant war es nämlich, dass das Kaliumdeficit in den ersten Beobachtungsperioden (Periode I, II) überhaupt sehr gering war (kaum — 0,022, — 0,0035 g pro die), unter gleichen Ernährungsbedingungen und gleichem Kochsalzzusatz viel geringer als später (vergl. die Perioden I und V), d. h. nachdem das Thier schon eine längere Zeit im Käfig verblieben war. Vergl. für die fleischreiche Kost Perioden VI und X.

Es steht diese Erscheinung gar nicht vereinzelt da: in zwei früheren, an zwei Hunden ausgeführten Versuchen habe ich (unter gleichem Kochsalzgehalt) auch in den ersten Beobachtungstagen ein kleineres Kalideficit gesehen, als später[1]). Somit konnte es auch nicht von der Hand gewiesen werden, dass die vermehrte Kaliausscheidung, die bei der fleischreichen Kost im vorliegenden Versuche stattgefunden hatte, keine specielle Folge des Eiweissreichthums der Nahrung war, sondern die Erscheinung mit sich bot, die ohnehin in späteren Beobachtungsperioden kommen würde.

Es würde aber zugleich die Frage nach der nächsten Ursache der Erscheinung entstehen; und indem mit den zunehmenden Kaliverlusten



1) l. c. Uebererernährung und Mineralstoffwechsel. Versuch I. Vorperiode. Kalibilanz vom 12. XII. bis 15. XII. —0,8144 g, vom 16. XII. bis 19. XII. —1,0048 g. Versuch II. Vorperiode: 31. I. bis 2. II. —0,9098 g, 3. II. bis 5. II. —1,0347 g, darauf in der Zuckerperiode eine bedeutende Abnahme: —0,4765 g (corrigirte Zahlen).



zugleich auch das Gewicht des Hundes, und eben besonders in der fleischreichen Periode, stieg, musste in Erwägung gezogen werden, ob durch die Gewichtszunahme selber bezw. durch die Zunahme des Fettpolsters die Kaliumausfuhr im Gegensatz zur Kalkausscheidung nicht gesteigert werde. Im ersten der citirten älteren Versuche nahm aber in der Vorperiode die Kaliausfuhr zu, trotzdem der Hund an Gewicht abnahm: nach Zusatz von grösseren Zuckermengen zu der Kost nahm sie dagegen im zweiten Versuche ab, trotzdem das Gewicht des Thieres stieg.

Vermuthlich liegt der nächste Grund der in Rede stehenden Erscheinung ganz einfach in der verminderten Beweglichkeit, verminderte Muskelthätigkeit, was mit einem längeren Verweilen des Thieres im Käfig unvermeidlich verbunden ist.

Kehren wir jetzt zur unterbrochenen Frage zurück. Wenn es also ganz möglich war, dass die Mehrausfuhr von Kali bei eiweissreicher Kost mit dem besprochenen Moment im Zusammenhang stand, so ist es zugleich zweifelhaft, eben in Bezug auf unseren Versuch, ob das besprochene Moment als eine ausschliessliche Ursache geltend war. Wenn durch die Zunahme der Eiweisscalorien in der Nahrung eine Steigerung der Alkalien- bezw. Natriumausfuhr in der Regel bedingt wird, so kann zugleich auch eine Mehrausscheidung von Kali erfolgen: es treten doch in früheren Versuchen parallele Schwankungen der Kali- und Natronausscheidung unter manchen Umständen (Zusatz von Fett oder Zucker zu der Nahrung) auf. Am wichtigsten ist die directe Beobachtung: nachdem man nach 20 Tagen fleischreicher Nahrung die eiweissärmere Diät wieder aufgenommen hatte (Periode XI), fiel die negative Kalibilanz von — 1,2597 (Periode X) auf — 0,7080 g pro die sofort herab, zugleich nahm die Na_2O-Retention von + 1,7394 g auf + 1,9184 g zu.

Vorläufig ist Letzteres eine Nebensache. Die Hauptsache ist es, dass bei einer kaliarmen Nahrung Verluste an Kali zweifellos unter der Wirkung des Kochsalzes festgestellt wurden. Es ist dies eine Thatsache, die in den Rahmen der Bunge'schen Theorie nicht passt, wenn sie auch mit derselben in dem allgemeinen Punkte übereinstimmt, dass auch unter unseren Versuchsbedingungen antagonistische Beziehungen zwischen dem Kochsalz und dem Kali als Quintescenz der diesbezüglichen Erscheinungen anerkannt werden mussten.

Die nähere Definition der physiologisch-diätetischen Rolle des Kochsalzes muss aber im Lichte unserer Befunde anders, eigentlich umgekehrt als bei Bunge lauten: Bei einer kaliarmen Nahrung (Reis, Fleisch) darf ein reichlicher Kochsalzgenuss nicht zugelassen werden (und existirt er auch „empirisch“ in der Regel nicht), weil sonst eine Verarmung des Organismus an Kali droht[1]). Es steht

1) Andererseits sehen wir aber bei kleinem NaCl-Gehalte in unserer kaliarmen Kost einige Male negative Chlorbilanzen! Gemäss alten, früheren Erfahrungen kann das schwierige Problem nur durch Herabdrückung der „sauren Valenzen“ in der Nahrung, durch welche die Chlor- und Alkalienausfuhr begünstigt wird, d. h. durch Herabdrückung der Eiweisscalorien gelöst werden. Mit anderen Worten: Um die Chlorverluste zu vermeiden, darf die kali- und kochsalzarme Nahrung nicht zu eiweissreich



auch kaum etwas im Wege um anzunehmen, dass das Verlangen nach reichlichem Kochsalzgenuss bei kalireicher Nahrung (z. B. Kartoffeln) eine instinctive Forderung nach dem Körper ist, durch welchen der Kaliumsatz regulirt bezw. die Ausfuhr des überschüssigen Kali unter der „verdrängenden" Wirkung des Natriumchlorids erleichtert werden könnte.

Ich will nicht auf Versuche einer theoretischen Erklärung des Mechanismus der besprochenen Befunde eingehen; besonders im Lichte neuerer chemischer Begriffe könnten Termine, wie „Verdrängung", „Massenwirkung" u. dergl., die man dabei heranziehen würde, ziemlich leer lauten. Vorläufig muss man sich mit der empirischen Feststellung des Endresultats der antagonistischen Wirkungen zwischen dem Kochsalz und dem Kalium begnügen, woraus sich schon jetzt interessante weitere Schlüsse ergeben können.

Es muss aber vor Allem ein Punkt speciell gewürdigt werden. Unzweifelhafte, dazu bedeutende Kaliverluste traten in meinen Versuchen auf bei 6—8 g Natriumchlorid in der Nahrung, bezw. bei Verabreichung von etwa 1 g NaCl auf 1 kg Körpergewicht. Bei diesen Dosen war der Na_2O-Gehalt der Nahrung, je nach der Kost, 4—8 mal grösser als der Gehalt an Kalium; im Harne gestaltete sich dabei das Verhältniss von $K_2O : Na_2O$ etwa wie 1 : 1,5—2,5. Es fragt sich nun, ob unter solchen Umständen unseren Befunden ein praktischer Werth (bei deren Uebertragung auf die Menschenpathologie und -Diätetik) beizumessen ist, bezw. ob diese Befunde ganz einfach nicht als toxische Ergebnisse aufzufassen sind.

Es darf nicht vergessen werden, dass bei 6—8 g NaCl-Gehalt die Kost meiner Hunde einen Werth von 600—800 Cal. hat; der Gehalt an NaCl im Harn machte dabei etwa 1 pCt. aus. Es sind nun quantitative Verhältnisse, die im Gegensatz zu den Angaben in den Lehrbüchern bei den Menschen sehr häufig constatirt werden können. Bei zahlreichen quantitativen Bestimmungen auf Cl, KCl + NaCl, K_2O, Na_2O, die ich noch vor 17 Jahren bei Untersuchung der Säurewirkung ausführte[1]), begegnete ich den Werthen von 20—25, ja sogar bis 40 g Cl (als NaCl berechnet) und Gesammtalkalien (KCl + NaCl) bei gesunden Krankenwärtern (Controle) und verschiedenen Magenkranken nahezu als einer Regel; der Gehalt von 1—1,5 pCt. NaCl im Harn (d. h. 15—20—25 g NaCl pro die) ist andererseits ein tagtägliches Vorkommnis in den Harnanalysen, die meine Karlsbader Patienten mitbringen (vor Beginn der Karlsbader Cur). Wie dabei das Verhältniss von $K_2O : Na_2O$ aussehen kann, mag z. B. die folgende Tabelle aus dem Jahre 1893 zeigen, die an einem Kranken (Gastrosucorrhoea periodica im Reconvalescenzstadium) gewonnen wurde (keine Arzneien).

---

sein. In der That sehen wir negative Chlorbilanzen auf unserer Tabelle eben vor Allem in der fleischreichen Periode.

1) Theilweise verwerthet zu meiner Arbeit „Säureintoxication und Blutalkalescenz etc." in der Münch. med. Wochenschr. 1896. No. 28 u. 29.



	Harnmenge	Cl (NaCl)	KCl + NaCl	K_2O	Na_2O
12. I.	2500	18,055	16,581	0,0736	8,169
13. I.	2550	22,419	20,522	1,946	9,243
14. I.	2360	19,641	18,087	1,748	8,169
16. I.	2600	19,185	18,262	0,882	8,938
17. I.	2150	24,978	19,264	1,057	9,323

Dass besonders bei wohlhabenden Leuten das Verhältniss von $Na_2O : K_2O$ im Harne und vor Allem in der Nahrung ebenso scharf, bezw. noch schärfer als auf der vorliegenden Tabelle und bei meinen Hunden ausfallen kann, wird für jedermann zweifellos, der sich einmal vergegenwärtigt, wie wenig Pflanzennahrung, wie häufig zugleich viel Kochsalz nicht selten der Bourgeois beim Tisch gebraucht. Somit liegt auch in der Menschenpathologie die Möglichkeit ganz derselben Vorkommnisse auf der Hand, die in unseren Experimenten mit kaliarmer Nahrung zum Vorschein kamen, vorausgesetzt, dass der menschliche Organismus auf die vermehrte Kochsalzzufuhr bei kaliarmer Nahrung in ähnlicher Weise, wie der Hund reagirt. Daran ist, wenigstens in „qualitativer" Beziehung kaum zu zweifeln.

Die pathologische Bedeutung von Kaliverlusten wird sofort erhellen, nachdem man die physiologische Bedeutung des Kaliums kennen lernen wird. Höchst interessant sind nun in letzterer Beziehung die neuesten Angaben Stoklasa's[1]), welcher in seinen physiologisch-botanischen Experimenten bei Kaliarmuth eine schwächere „Athmung" der Pflanzenorganismen jedesmal nachweisen konnte und daraus sowohl für den Pflanzen-, wie für den Thierorganismus folgert, dass das Kali bei dem Abbau der Kohlehydrate überhaupt unentbehrlich ist und dabei durch katalytische Wirkung betheiligt ist. Stoklasa geht sogar auf therapeutische Deductionen ein; er schlägt vor, den Diabetikern eine möglichst kalireiche Pflanzennahrung zu verabreichen und stellt seinen Vorschlag mit den auf empirischem Wege bei diesen Kranken eingebürgerten Hafer- und Kartoffelcuren zusammen[2]).

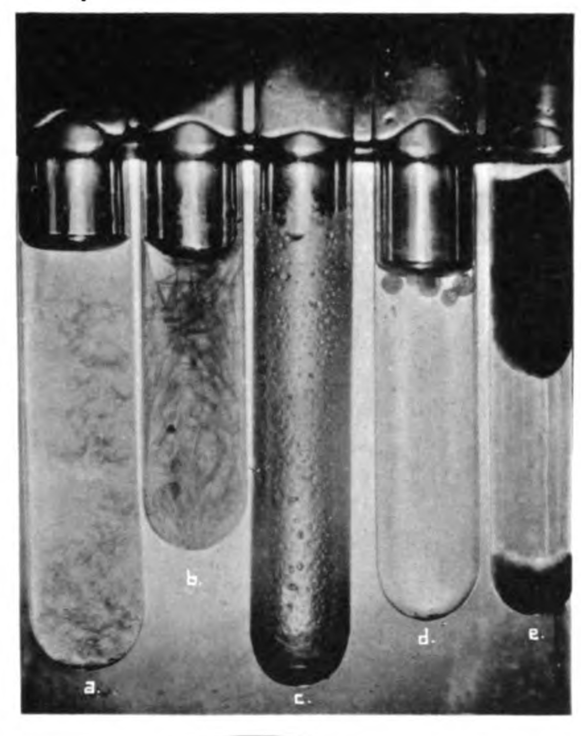
1) Stoklasa, J., Ueber die Zuckerabbau fördernde Wirkung des Kaliums. Zeitschrift f. physiolog. Chemie. 1909. Bd. 62. H. 1. S. 47.

2) Mit den Auseinandersetzungen in der obigen Arbeit vergl. meine später ausgeführten, doch früher publicirten Untersuchungen im Centralbl. f. d. ges. Physiol. und Pathologie des Stoffwechsels, 1910: „Zur Lehre vom Kaliumsatz". (Anm. bei d. Korrektur.)

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



1





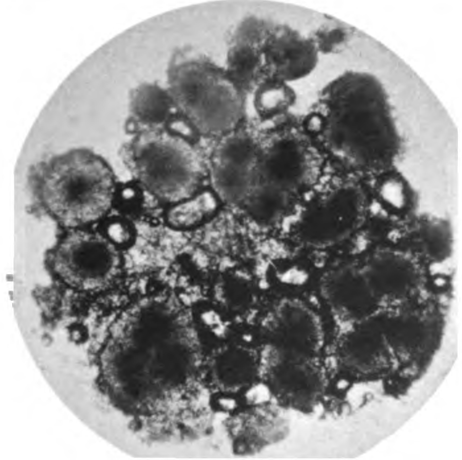
4 a



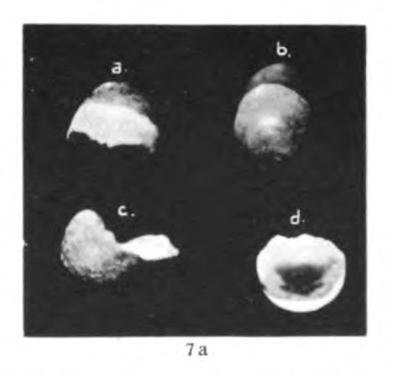
5 a



6 a



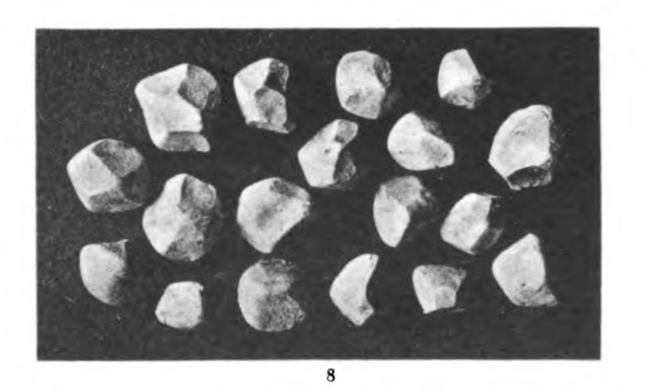
2



7 a

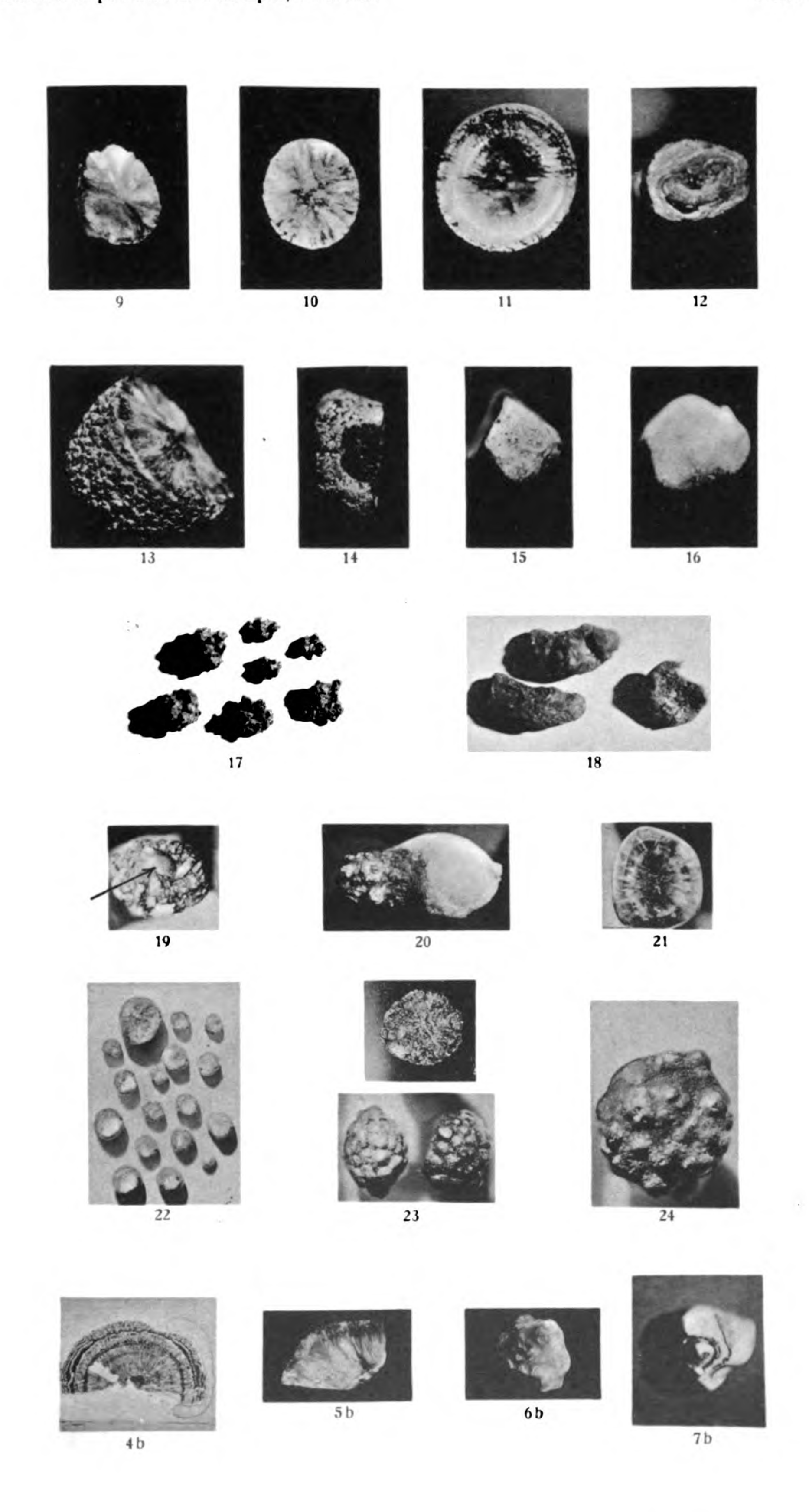


3



8

Lichtdruck von W. Neumann & Co., Berlin S. 42



Lichtdruck von W. Neumann & Co., Berlin S. 42

Fig. 3.

ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

ACHTER BAND. DRITTES HEFT.
(SCHLUSS DES BANDES.)
MIT 1 TAFEL.

BERLIN 1911.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Ausgegeben am 30. Januar 1911.

Verlag von **August Hirschwald** in Berlin.

Ueber die Funktionen von Hirn und Rückenmark.

Gesammelte Mitteilungen. Neue Folge. Von Geh. Rat Prof. Dr. **Hermann Munk.** 1909. gr. 8. Mit 4 Textfiguren. 6 M.

Atlas
der pathologisch-anatomischen
Sektionstechnik

von Prof. Dr. **M. Westenhoeffer.** 1908. 8. Mit 34 Textfiguren. 2 M.

Paul Guttmann's Lehrbuch
der klinischen
Untersuchungs-Methoden

herausgegeben von Priv.-Doz. Dr. **Felix Klemperer.** Neunte verbesserte und vermehrte Aufl. gr. 8. 1904. 10 M.

Kongenitale Mitralstenose
(Durozier'sche Krankheit),
Chlorose, Lungentuberkulose

in ihren Beziehungen zur schwachen Konstitution des Organismus von Prof. Dr. **Pawlinow,** Direktor der therapeutischen Spitalklinik Moskau. gr. 8. 1909. 2 M.

Felix Hoppe-Seyler's Handbuch
der physiologisch- und pathologisch-
chemischen Analyse

für Aerzte und Studierende bearbeitet von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **H. Thierfelder.** **Achte Auflage.** 1909. gr. 8. Mit 19 Textfig. u. 1 Spektraltafel. 22 M.

Praktikum der physiologischen und pathologischen
Chemie

nebst einer Anleitung
zur anorganischen Analyse für Mediziner
von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **E. Salkowski.** Dritte vermehrte Auflage. 1906. 8. Mit 10 Textfig. und 1 Spektraltafel in Buntdruck. Gebd. 8 M.

Allgemeine Fieberlehre.

Von Dr. **Ed. Aronsohn** (Ems-Nizza). 1905. gr. 8. Mit 19 Textfig. 5 M.

Verlag von **August Hirschwald** in Berlin.

Handbuch der
Pathologie des Stoffwechsels.

Unter Mitwirkung von Adalb. Czerny (Breslau), C. Dapper (Kissingen), Fr. Kraus (Berlin), O. Loewi (Wien), A. Magnus-Levy (Berlin), M. Matthes (Köln), L. Mohr (Halle), C. Neuberg (Berlin), H. Salomon (Frankfurt a. M.), Ad. Schmidt (Halle), Fr. Steinitz (Breslau), H. Strauss (Berlin), W. Weintraud (Wiesbaden), herausgegeben von **Carl von Noorden.** Zweite Aufl. gr. 8. I. Band. 1906. 26 M. II. Bd. 1907. 24 M.

Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten.

Einführung in das Studium der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels für Aerzte und Studierende von Prof. Dr. **Paul Friedr. Richter.** 1906. gr. 8. 8 M.

Die chemische Pathologie der Tuberkulose

bearbeitet von Dozent Dr. Clemens, Doz. Dr. Jolles, Prof. Dr. R. May, Dr. von Moraczewski, Dr. Ott, Dr. H. von Schroetter, Doz. Dr. A. von Weismayr. Herausgegeben von Dr. **A. Ott.** 1903. gr. 8. 14 M.

Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge.

Handbuch für die gesamte ärztliche Praxis von Prof. Dr. **L. Lewin** und Oberstabsarzt Dr. **H. Guillery.** I. Bd. gr. 8. Mit 85 Textfig. 1905. 22 M. II. Bd. gr. 8. Mit 14 Textfig. 1905. 26 M.

Physiologische und klinische Untersuchungen über das Gehirn.

Gesammelte Abhandlungen von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Ed. Hitzig.** 1904. gr. 8. Mit 1 Taf. u. 320 Textfig. 27 M.

Synoptische Tafeln
zur
Diagnostik der Herzklappenfehler

nebst anatomisch-physiologischen Schemata des Zirkulationsapparates für Aerzte und Studierende bearbeitet und gezeichnet von Dr. **L. Vorstädter.**

1901. 5 Tafeln mit 27 kolorierten Schemata, darunter ein transparentes und ein verschiebbares zur automatischen Einstellung der Diagnosen.

Text kl. 8. In einer Mappe. Preis 8 M.

Generated on 2019-10-12 22:45 GMT / http://hdl.handle.net/2027/mdp.39015073446836 Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Inhalt.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



